

Cancer du sein: nouvelles thérapeutiques

Journée des formateurs d'onco-gériatrie

02/12/2022

Dr Nathalie Meneveau

Oncologue Médicale , IRFC-fc-CHU Besançon

THERAPIES CIBLEES ORALES

PLAN

1. Biologie du cycle cellulaire
2. Anticorps anti-CDK4/6
3. Inhibiteurs de m-TOR
4. Anti-PARPs

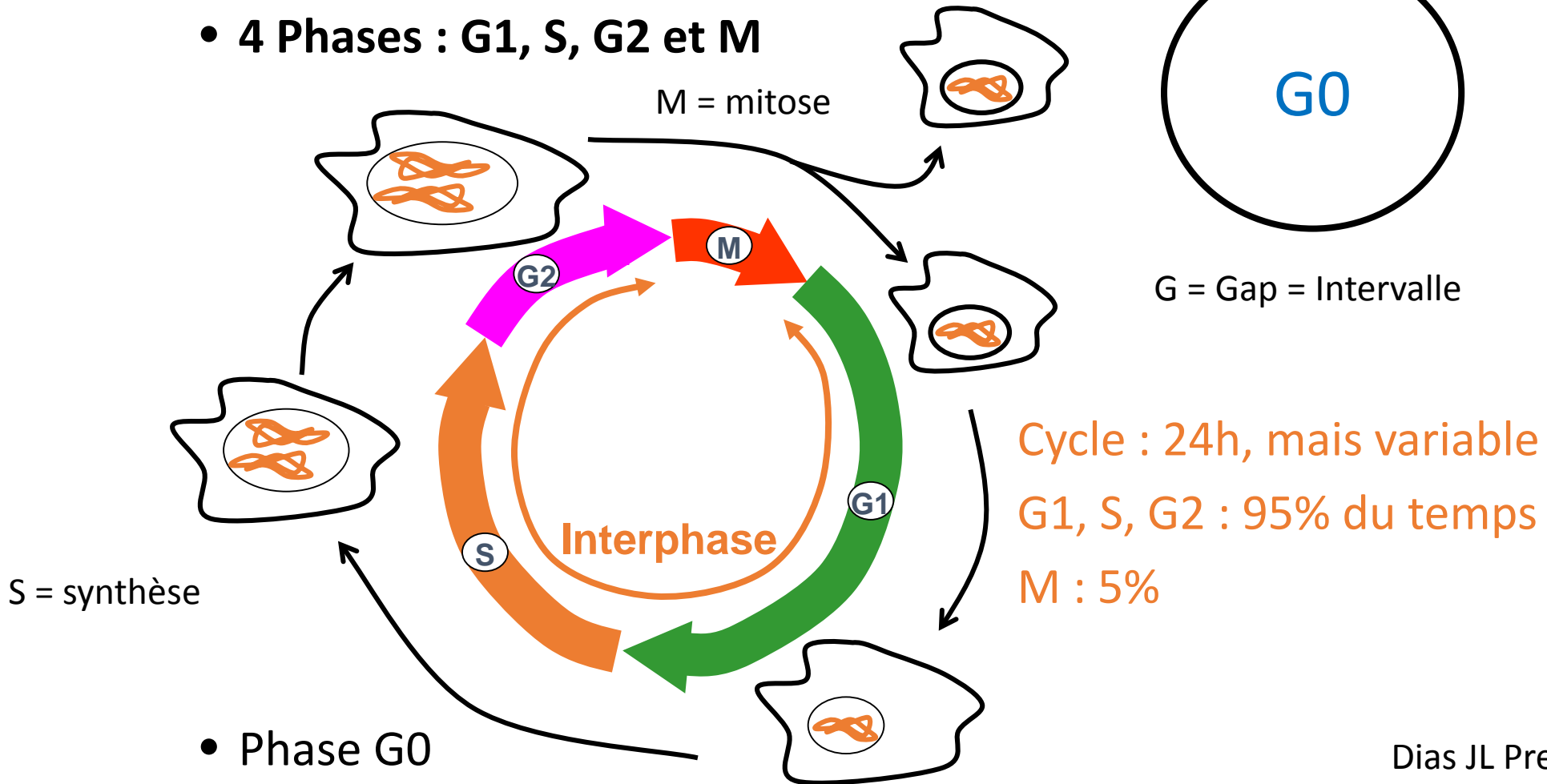
Biologie du cycle cellulaire

Définition du cycle cellulaire

- Cycle cellulaire : succession d'événements séquentiels, coordonnés, régulés par les protéines kinases activées par les cyclines qui **permet à partir d'une cellule mère de donner 2 cellules filles**
- Processus physiologique : cellule œuf -> 1 individu ; renouvellement et homéostasie des tissus, cicatrisation
- Processus pathologique : tumeurs

Les phases du cycle cellulaire

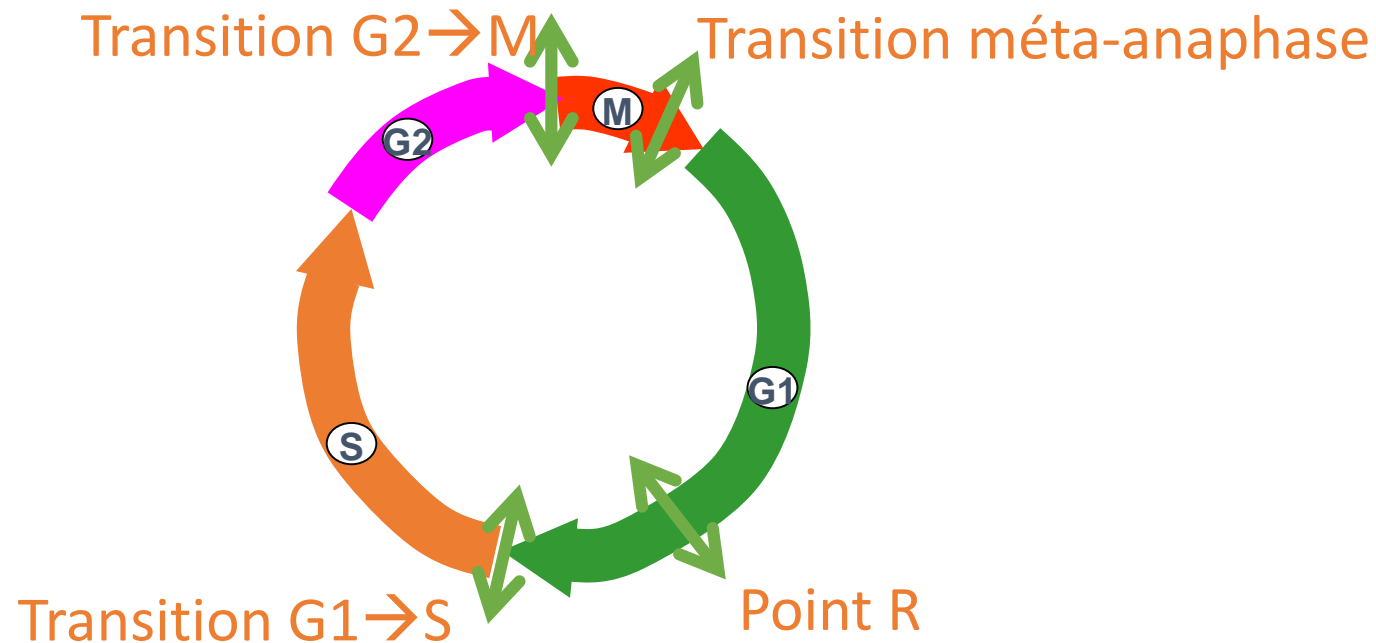
- 4 Phases : G1, S, G2 et M



Dias JL Pretet

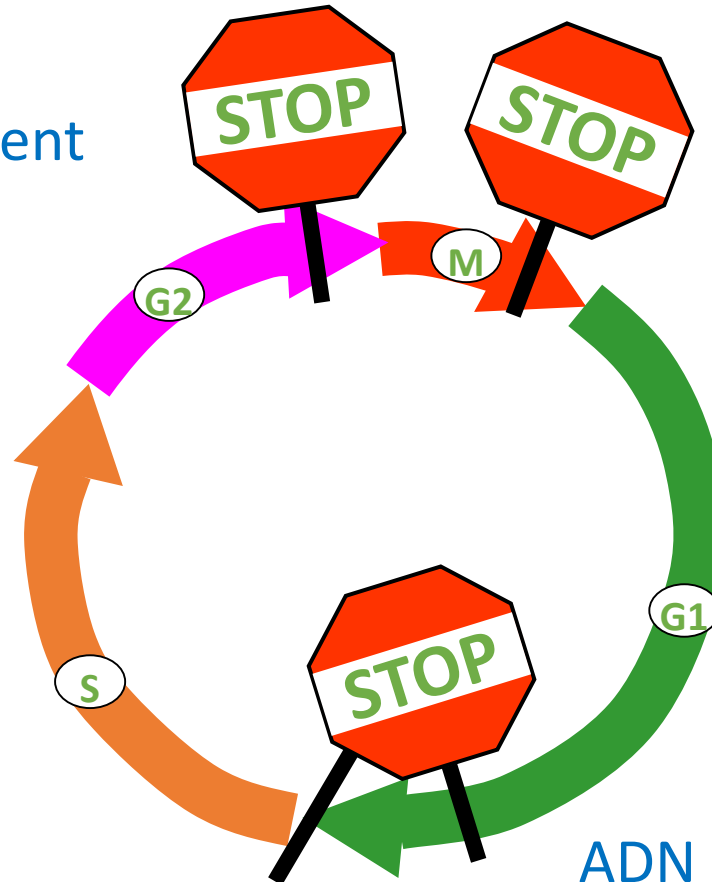
La régulation du cycle cellulaire

- Par des facteurs environnementaux
- Par des facteurs internes
- Par des régulateurs : Cyclines + kinases dépendantes des cyclines (CDK)
 - Avec points de contrôle



Les complexes cyclines / CDK

ADN mal
ou incomplètement
dupliqué



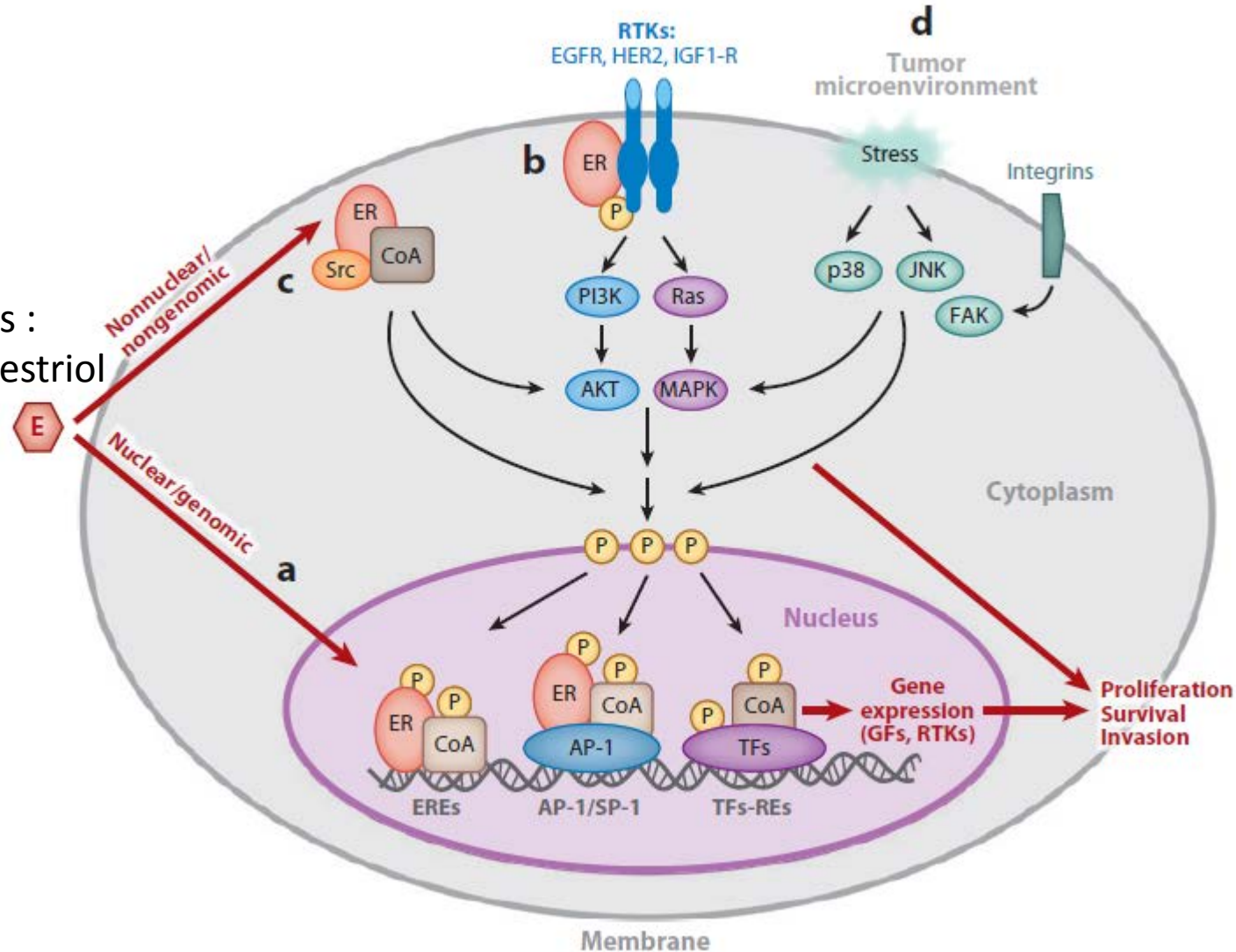
Chromosomes
mal alignés

ADN lésé

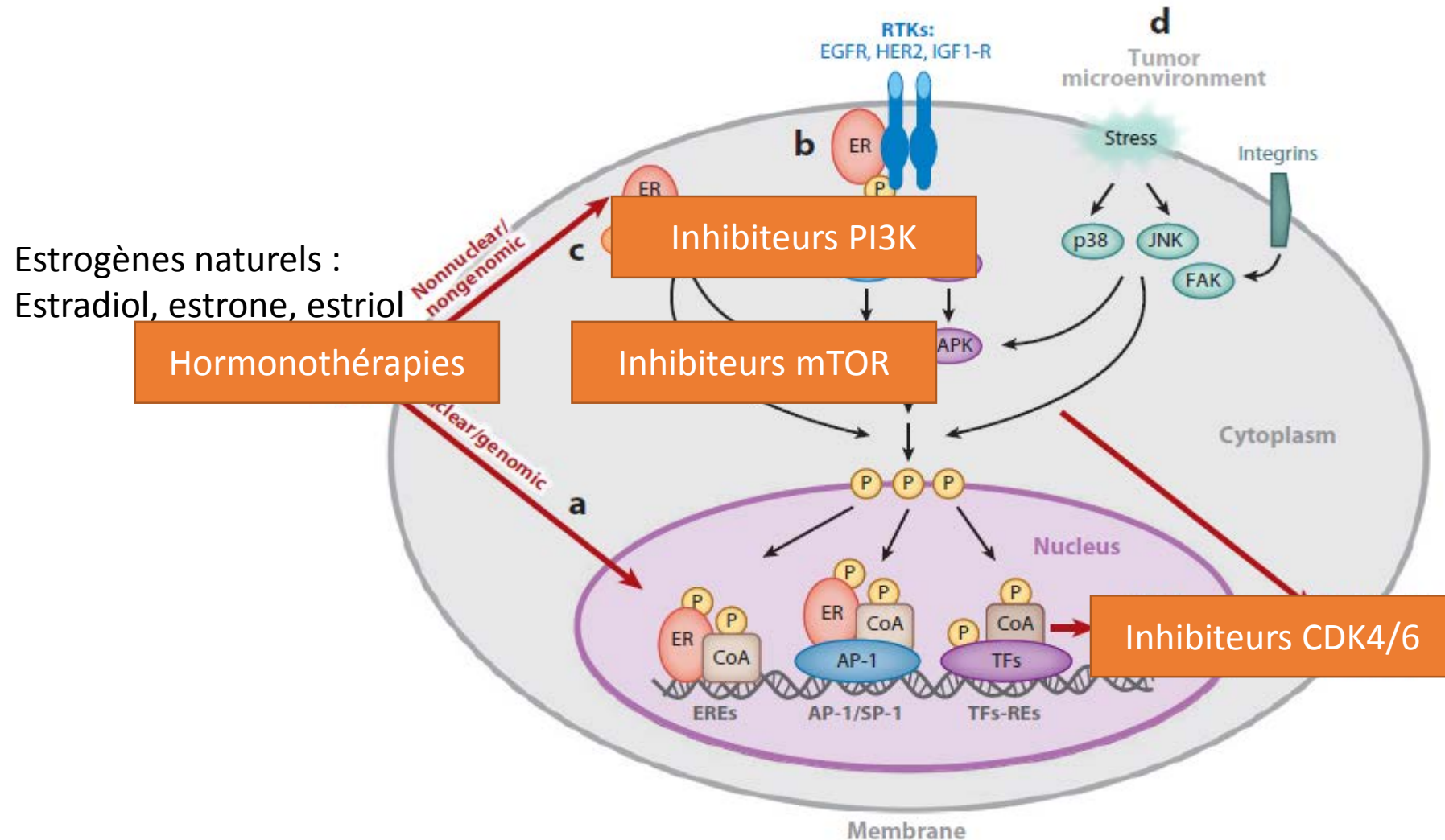
Traitement anti-hormonal et thérapies ciblées

Cellule cancéreuse RH+

Estrogènes naturels :
Estradiol, estrone, estriol



Thérapies ciblées et traitement anti hormonal



Inhibiteurs anti-CDK4/6 en phase métastatique

Pourquoi les inhibiteurs de CDK 4/6?

Répartition des tumeurs du sein
selon RH et HER2

	RH +	RH -
HER2 +	7,5%	7,5%
HER2 -	70%	15%

Pourquoi les inhibiteurs de CDK4/6 ?

- Beaucoup de patientes récidivent pendant ou après une hormonothérapie.
- Résistance à l'hormonothérapie :
 - Mutation ESR1
 - Mutation de la voie PI3kinase/AKT
 - **Voie des cyclines D/CDK4/6**

Hormonosensibilité: définition de l'ESMO

- **Sensible à l'hormonothérapie** = formes *d'emblées métastatiques*, jamais exposées antérieurement à une hormonothérapie ou rechute métastatique survenant plus de 12 mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante
 - **Résistance primaire** = rechute dans les 2 premières années de l'hormonothérapie adjuvante, ou pendant les 6 premiers mois de la 1^{ère} ligne en phase M+.
 - **Résistance secondaire** = rechute après les 2 premières années d'hormonothérapie adjuvante, ou les 12 mois suivant l'arrêt du traitement adjuvant, ou après 6 mois de l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne en phase M+.
- L'Hormonothérapie pour la prise en charge du cancer du sein métastatique est le traitement de première intention, à l'exception d'une maladie agressive avec crise viscérale

Différents anti-CDK 4/6

1. Palbociclib: IBRANCE°
 - 3 dosages: 125-100-75 mg
 - Posologie: 125 mg / jour pendant 21 jours-7 jours de pause
2. Abemaciclib: VERZENIOS°
 - 3 dosages: 150-100-50 mg
 - Posologie: 150 mg matin et soir en continu
3. Ribociclib: KISQALI°
 - 1 dosage: 200 mg
 - Posologie: 600 mg / jour pendant 21 jours-7 jours de pause

Hormono-résistance et anti-CDK4/6

Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer

Nicholas C. Turner, M.D., Ph.D., Jungsil Ro, M.D., Fabrice André, M.D., Ph.D., Sherene Loi, M.D., Ph.D., Sunil Verma, M.D., Hiroji Iwata, M.D., Nadia Harbeck, M.D., Sibylle Loibl, M.D., Cynthia Huang Bartlett, M.D., Ke Zhang, Ph.D., Carla Giorgetti, Ph.D., Sophia Randolph, M.D., Ph.D., Maria Koehler, M.D., Ph.D., and Massimo Cristofanilli, M.D.

VOLUME 36 · NUMBER 24 · AUGUST 20, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

RAPID COMMUNICATION



Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3

Dennis J. Slamon, Patrick Neven, Stephen Chia, Peter A. Fasching, Michelino De Laurentiis, Seock-Ah Im, Katarina Petrakova, Giulia Val Bianchi, Francisco J. Esteva, Miguel Martin, Arnd Nusch, Gabe S. Sonke, Luis De la Cruz-Merino, J. Thaddeus Beck, Xavier Pivot, Gena Vidam, Yingbo Wang, Karen Rodriguez Lorenc, Michelle Miller, Tetiana Taran, and Guy Jerusalem

VOLUME 35 · NUMBER 25 · SEPTEMBER 1, 2017

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy

George W. Sledge, Jr., Masakazu Toi, Patrick Neven, Joohyuk Sohn, Kenichi Inoue, Xavier Pivot, Olga Burdaeva, Meena Okera, Norikazu Masuda, Peter A. Kaufman, Han Koh, Eva-Maria Grischke, Martin Frenzel, Yong Lin, Susana Barriga, Ian C. Smith, Nawel Bourayou, and Antonio Llombart-Cussac

• PALOMA 3

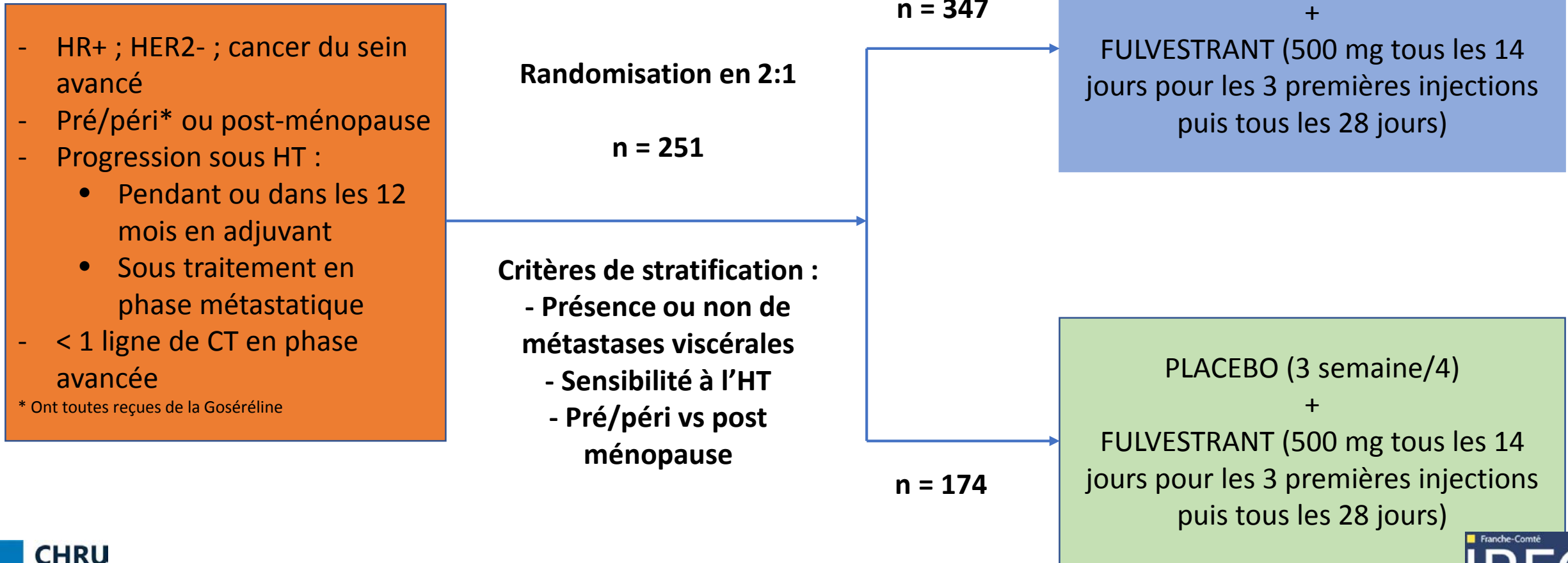
• MONALEESA 3

• MONARCH 2

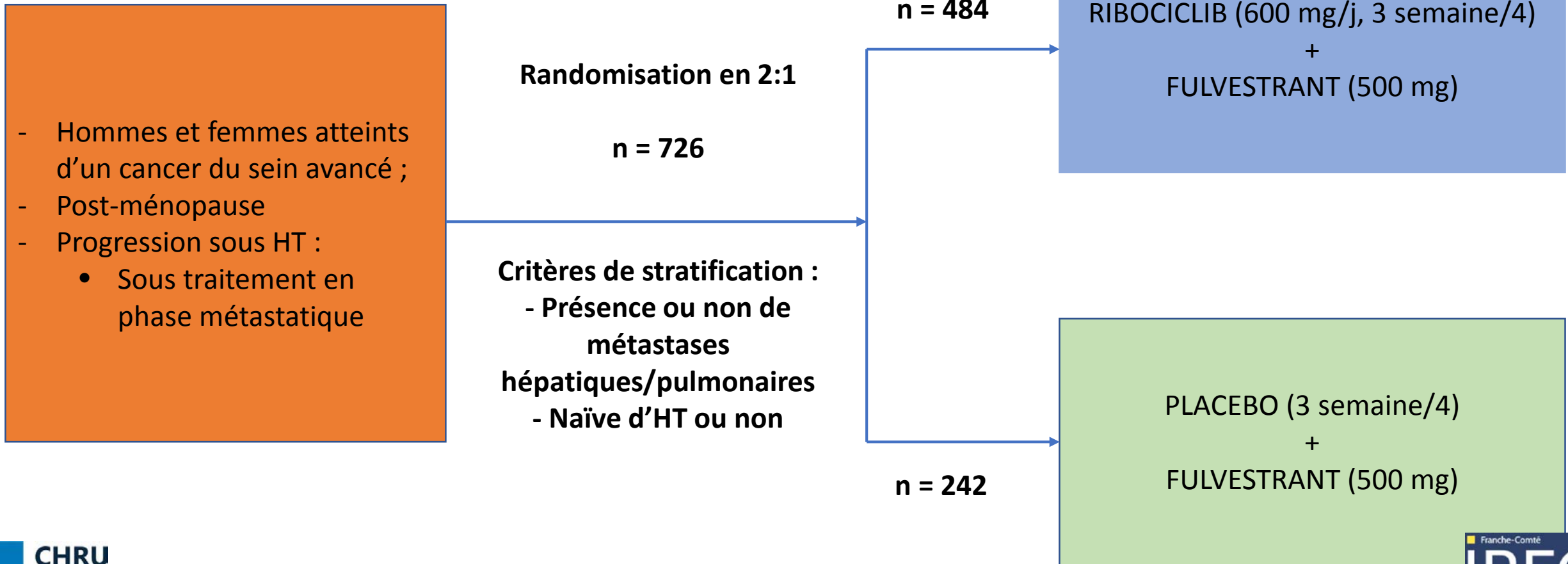
Essais cliniques :

- Phase III
- Randomisée
- Comparative
- En double aveugle
- Multicentrique
- Internationale
- Contre placebo

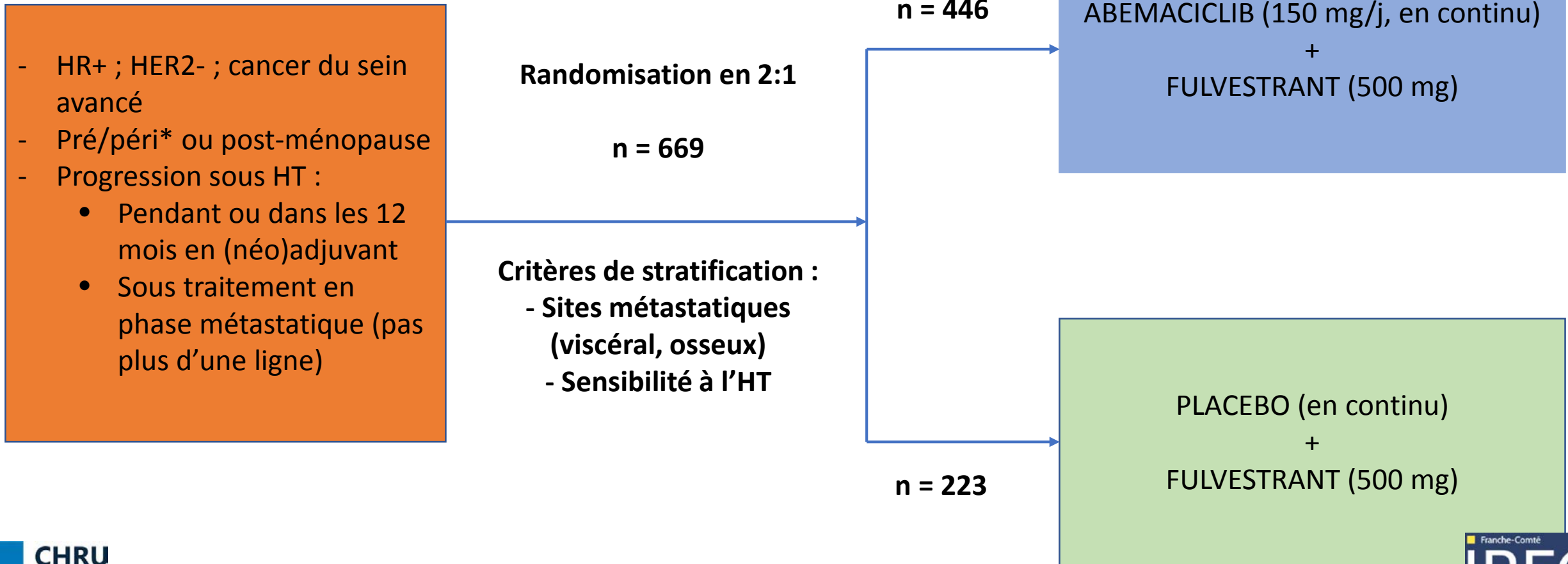
PALOMA 3



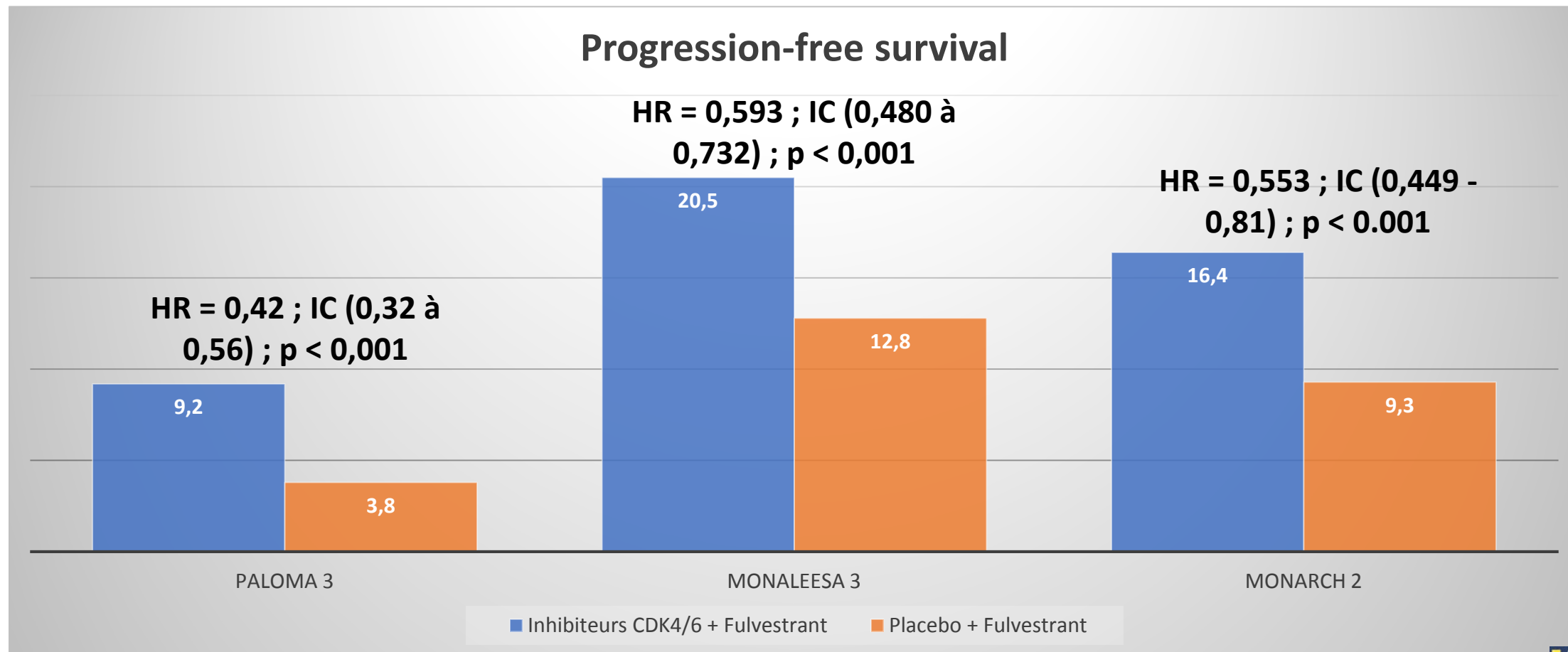
MONALEESA 3



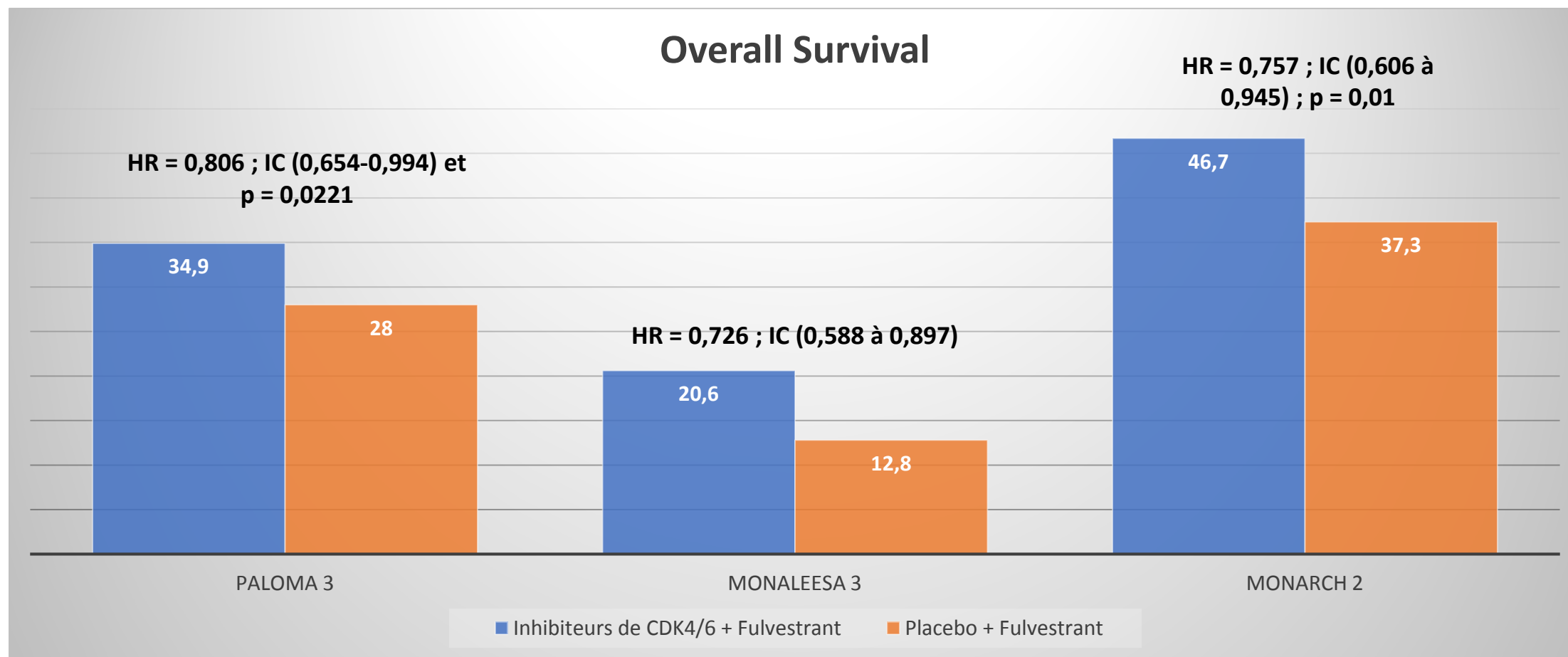
MONARCH 2



Survie sans progression (PFS)



Survie globale (OS)



Tolérance (effets secondaires communs)

Étude	Effets secondaires les plus fréquents (quel que soit le grade)	Effets secondaires les plus fréquents de grade 3-4
PALOMA 3 (Palbociclib)	Neutropénie (70,8% vs 3,5%) Leucopénie (45,5% vs 4,1%) Anémie (26,1% vs 9,9%) Nausée (29,0% vs 26,2%) Asthénie (38,0% vs 26,7%) Alopécie (14,8% vs 5,8%)	Neutropénie (62,0% vs 0,6%) Leucopénie (25,2% vs 0,6%)
MONALEESA 3 (Ribociclib)	Neutropénie (69,6% vs 2,1%) Leucopénie (28,4% vs 1,7%) Nausées (45,3% vs 28,2%) Asthénie (31,5% vs 33,2%) Alopécie (18,6% vs 4,6%)	Neutropénie (46,6% vs 0,0%) Leucopénie (13,5% vs 0,0%)
MONARCH 2 (Abemaciclib)	Neutropénie (46,0% vs 4,0%) Leucopénie (28,3% vs 1,8%) Anémie (29,0% vs 3,6%) Nausées (45,1% vs 22,9%) Asthénie (39,9% vs 26,9%) Alopécie (15,6% vs 1,8%)	Neutropénie (23,6% vs 1,3%) Leucopénie (7,0% vs 0,9%)

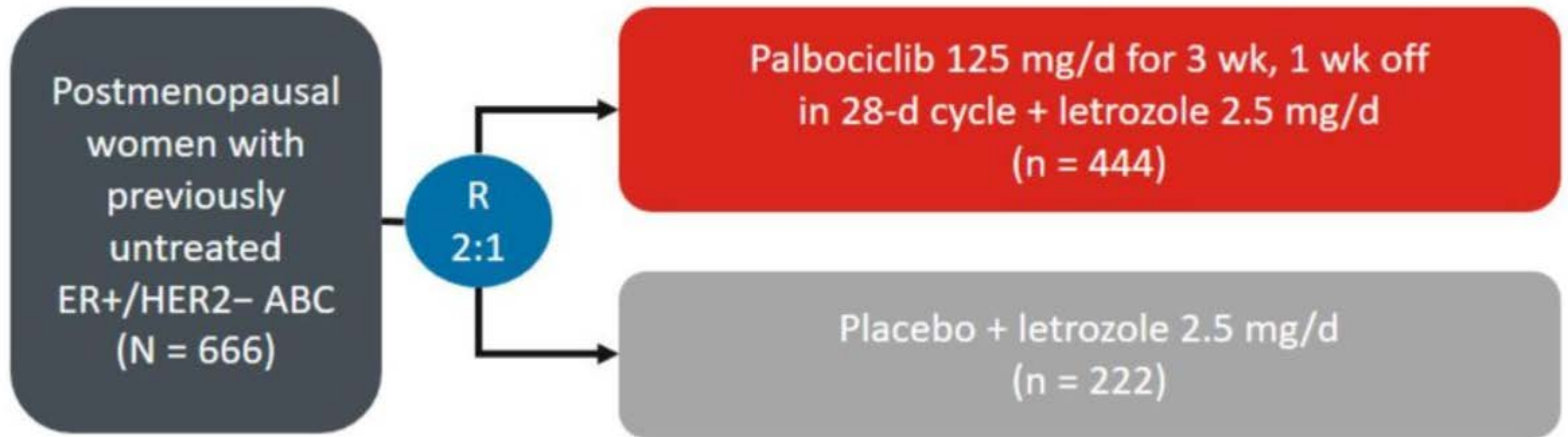
Tolérance (effets secondaires spécifiques)

Étude	Effets secondaires
PALOMA 3 (Palbociclib)	-
MONALEESA 3 (Ribociclib)	Allongement du QT (6,2% vs 0,8%) Augmentation des enzymes hépatiques (6,6% vs 1,9%)
MONARCH 2 (Abemaciclib)	Diarrhées (86,4% vs 24,7%) - Grade 1 et 2 : 73,0% vs 24,2% - Grade 3 : 13,4% vs 0,4% Élévation de la créatinine

Hormono-sensibilité et anti-CDK 4/6

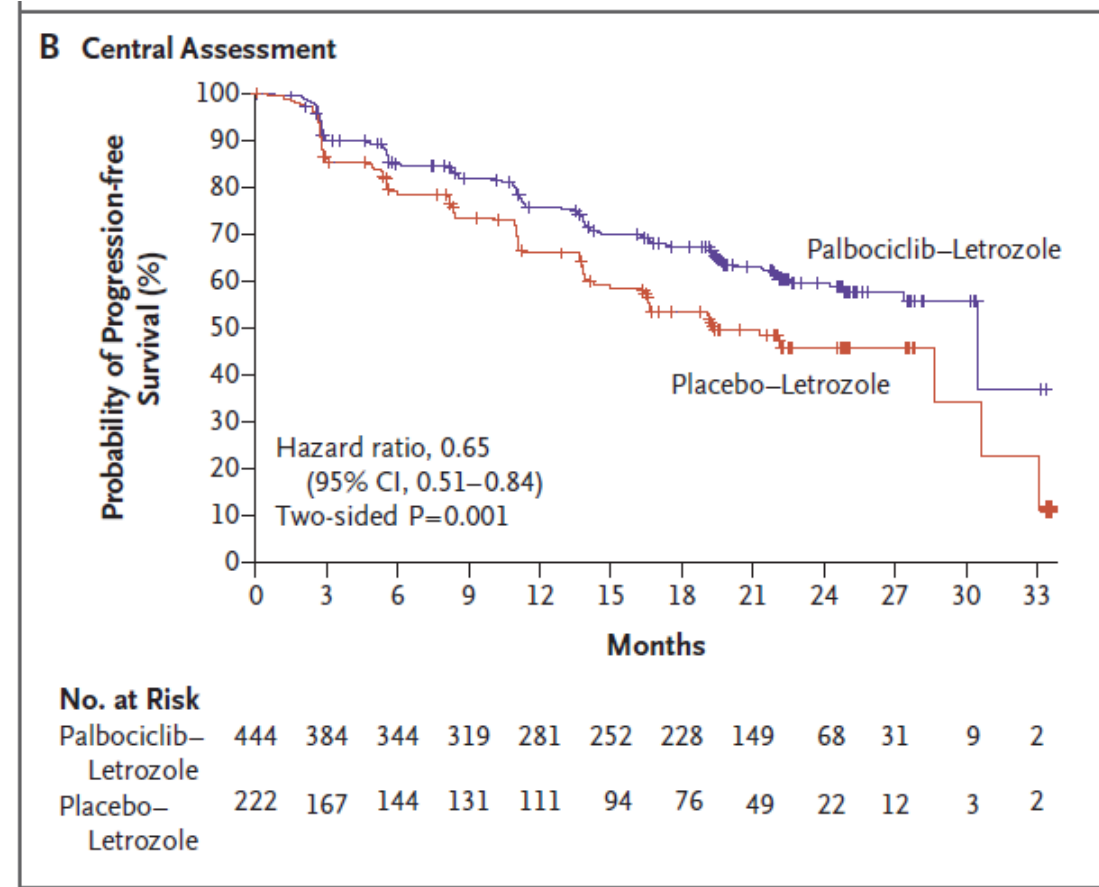
PALOMA-2

- Phase III, randomisée, double aveugle, 186 centres dans 17 pays
- Critère de jugement principal: Survie sans progression
- Critère de jugement secondaire: Survie globale, Réponse objective

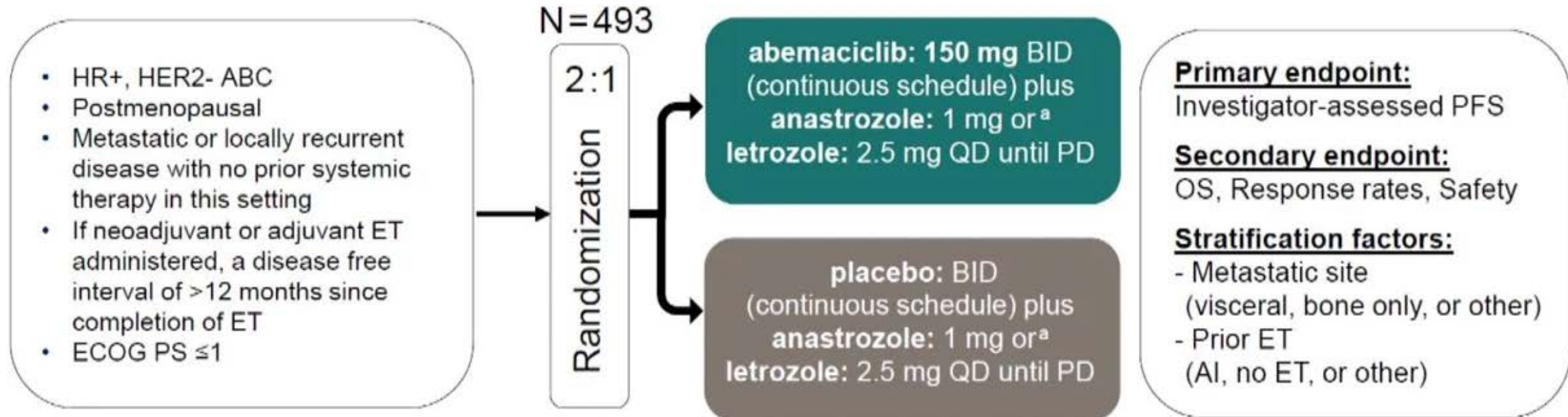


PALOMA-2

- Médiane de survie sans progression: **27,8 vs 14,5 mois**
- Réponse objective: 42,1 vs 34,7%
- Efficacité dans tous les sous groupes
- Effets indésirables grade 3 et 4:
Neutropénie 66,4% dans le bras Palbociclib



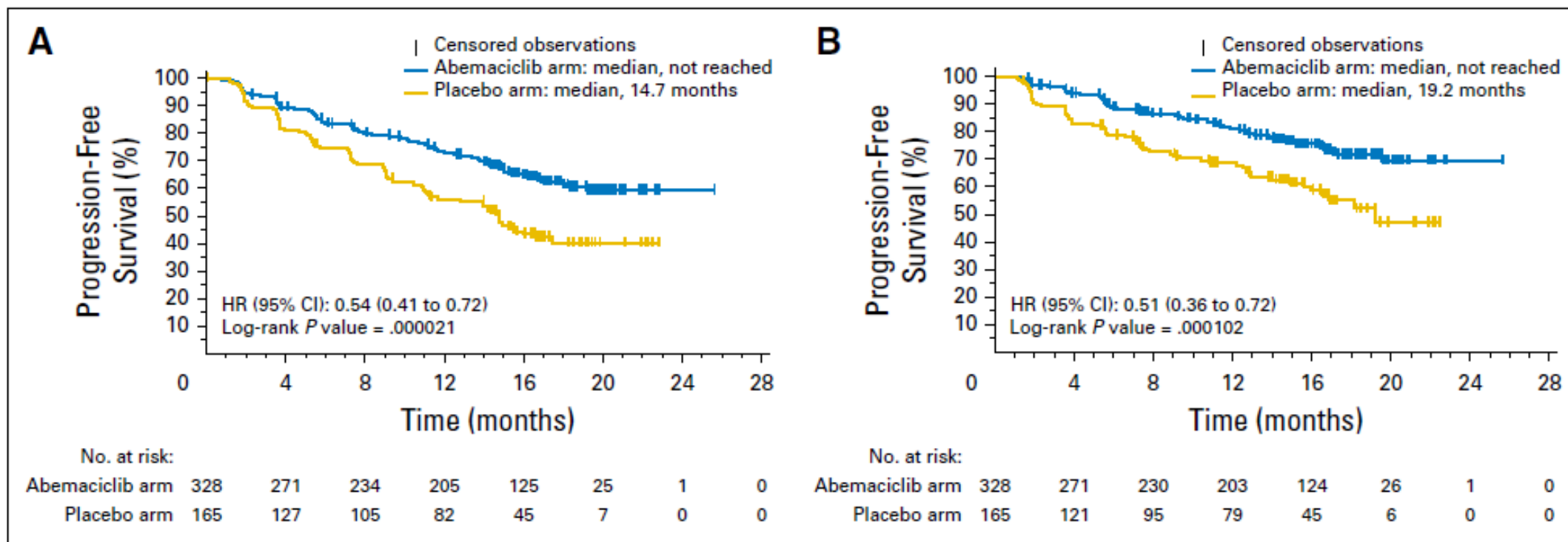
MONARCH-3



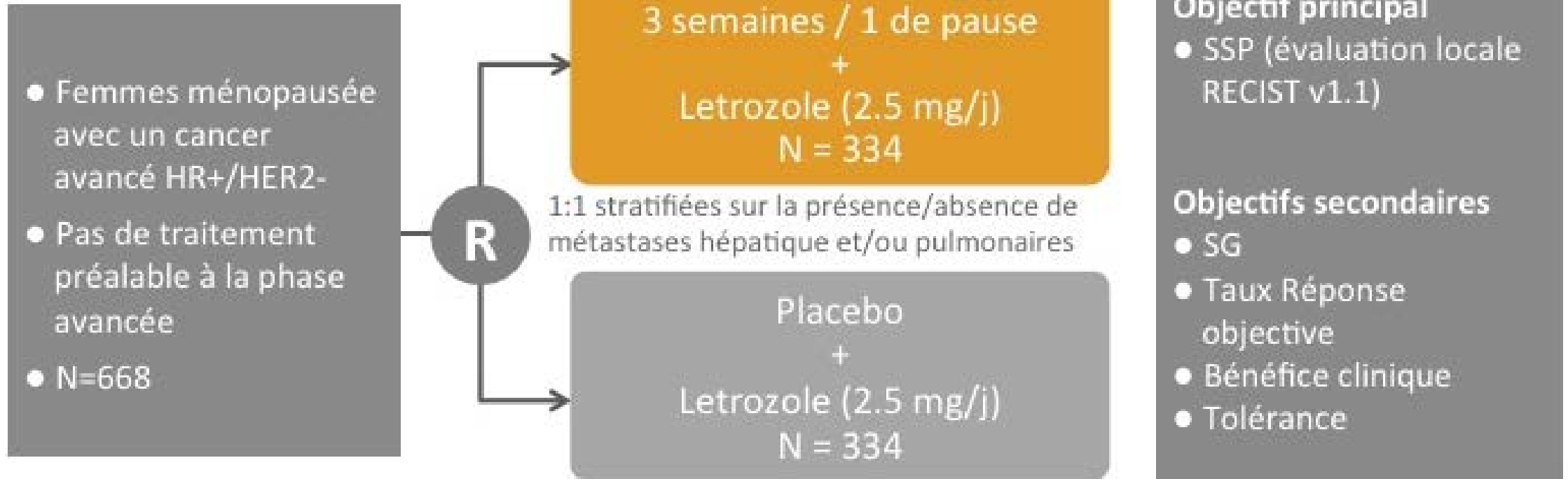
^aper physician's choice: 79.1% received letrozole, 19.9% received anastrozole

MONARCH-3

- Médiane de survie sans progression: non atteint vs 14,7 mois
- Réponse objective: 59% vs 44%

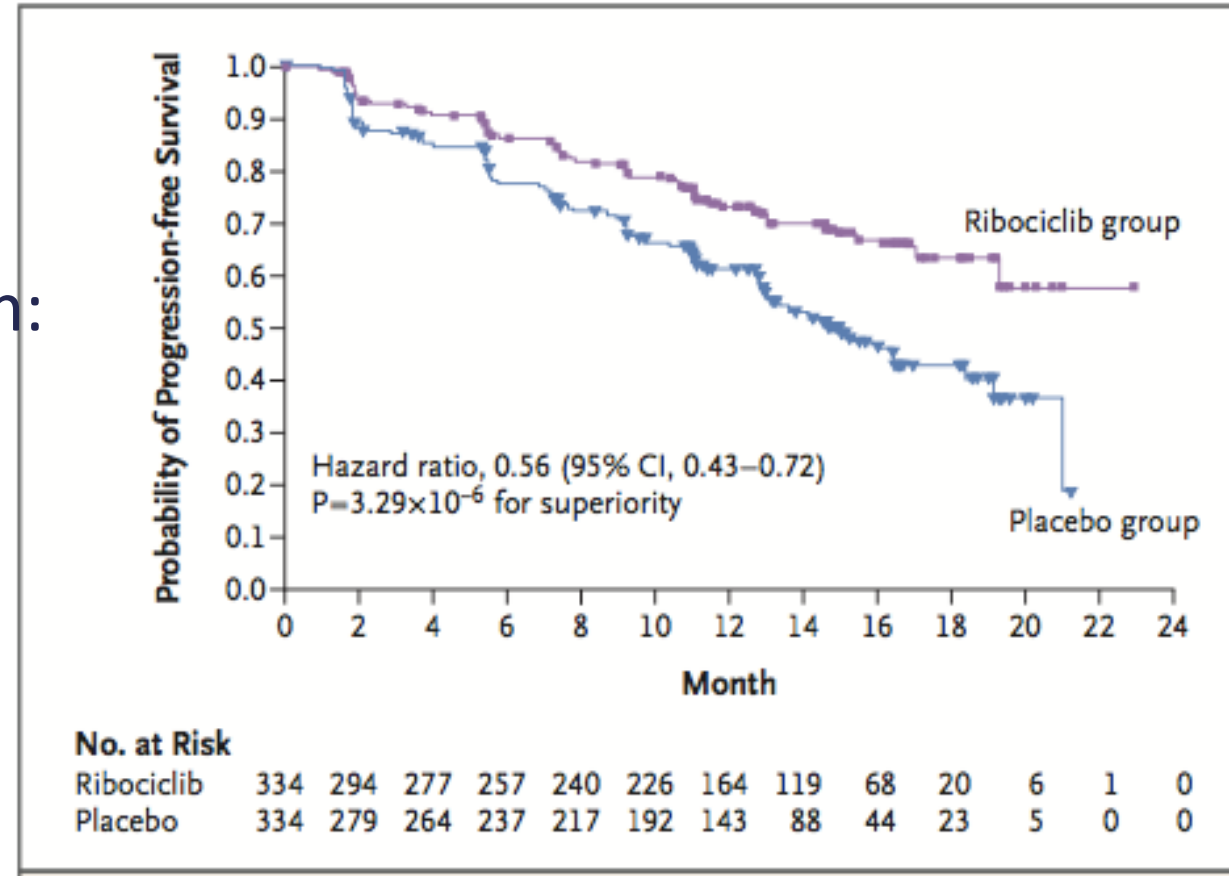


MONALEESA 2



MONALEESA 2

- Taux de PFS à 18 mois: 63% vs 42%
- Médiane de survie sans progression: **non atteinte vs 14,7 mois**
- Réponse objective: 52,7 vs 37,1%



MONALEESA 7

- Survie sans progression: 23,8 mois vs 13,0 mois, HR 0,55 ; $p < 0,0001$
- Survie globale: non atteinte

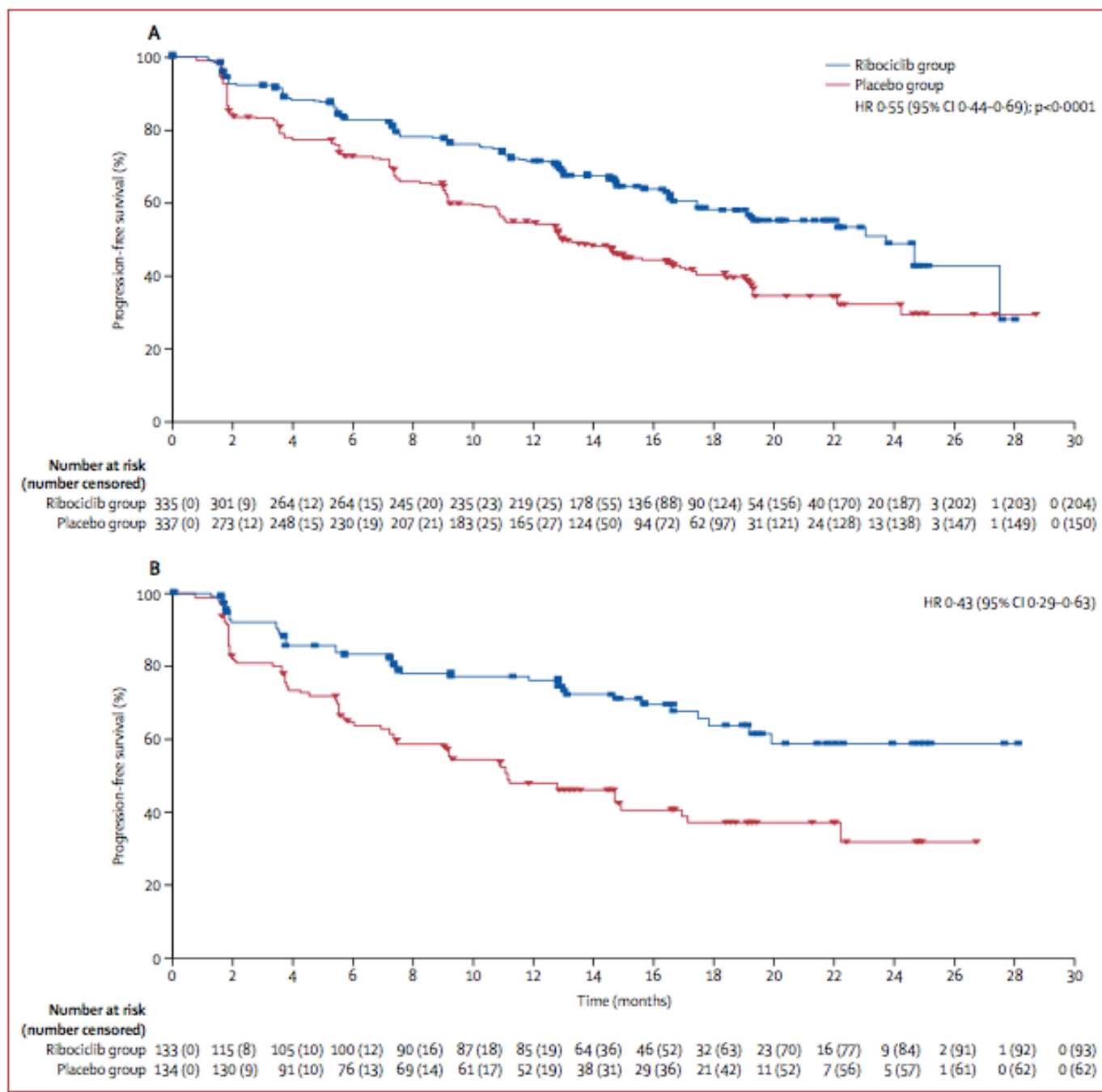


Figure 2: Kaplan-Meier analyses of progression-free survival Progression-free survival (A) as assessed by the investigators (primary analysis) and (B) as assessed by means of masked, independent central review. HR=hazard ratio.

Etude PALOMAGE

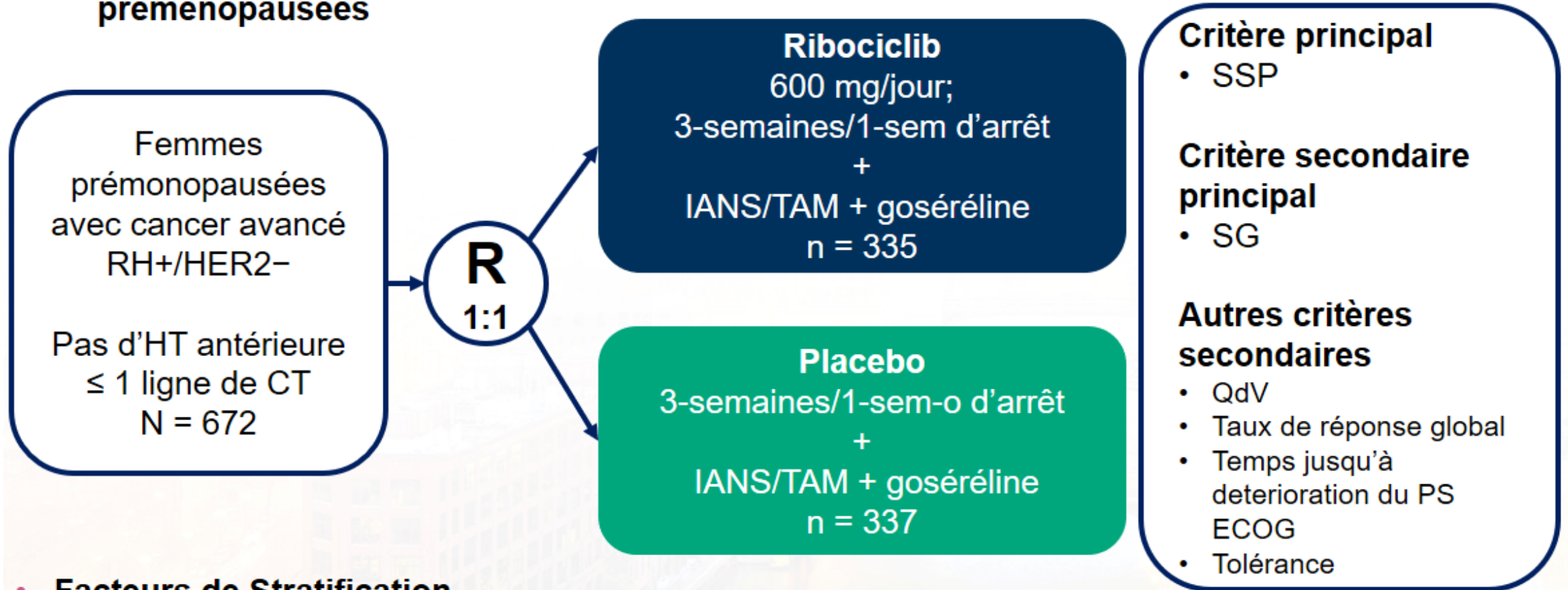
- Etude observationnelle: données de vraie vie- 6 ans de recul
- 700 patientes de >70 ans traitées par Palbociclib +/- IA ou +/- Fulvestran
- 76% ont reçu le Palbociclib pleine dose
- 68% des patientes avec score G8 < 14
- Pas d'augmentation des toxicités si fragilité
- Qualité de vie maintenue: amélioration de l'état psychologique, nutritionnel et neuro-cognitif
- Pas de profil de toxicité chez la femme âgée

Conclusion des inhibiteurs de CDK 4/6

- Efficacité prouvée et statistiquement en PFS pour les 3 anti-cdk4/6
- Efficacité en survie globale pour Ribociclib et Abemaciclib (en attente d'autorisation en adjuvant en France, AMM européenne)
- Même chez les patientes avec développement d'une résistance notamment secondaire
- Relativement bien toléré
- Importance de combiner des thérapies ciblées à l'hormonothérapie
- Pas de profil de toxicité particulier chez la femme âgée
- Pas d'association entre faisabilité et facteurs de fragilité gériatriques
- Pas diminution de dose chez la femme âgée
- Qualité de vie maintenue

MONALEESA 7

- Première étude de phase 3 avec un inhibiteur de CDK4/6 chez des patientes préménopausées

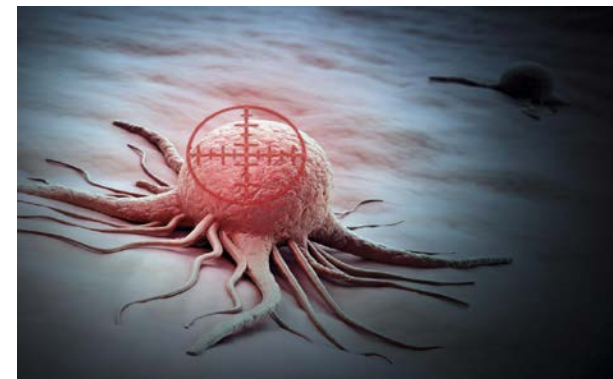


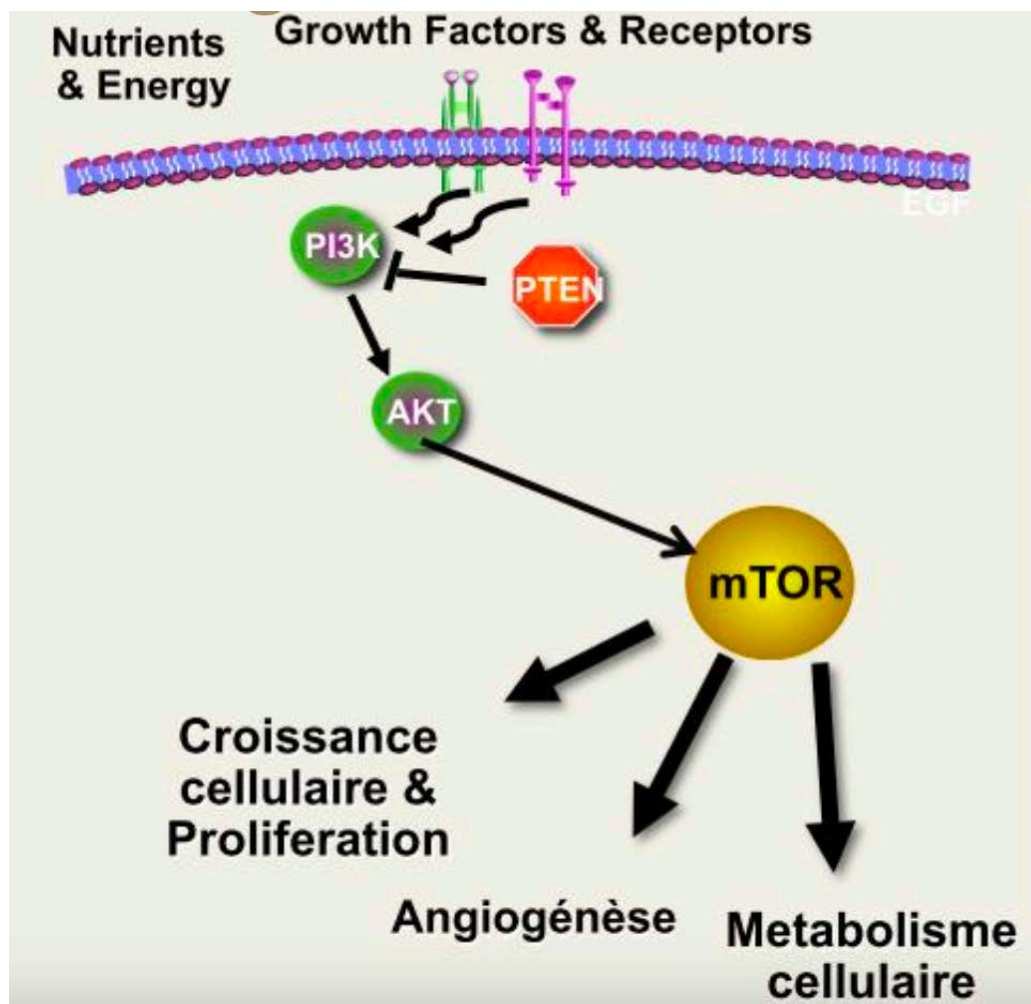
- **Facteurs de Stratification**

- Métastases foie/poumon (oui/non)
- CT antérieure (oui/non)
- Association (IANS/TAM)

CT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; IANS :
Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ; TAM : tamoxifène

Inhibiteurs de la voie m-TOR

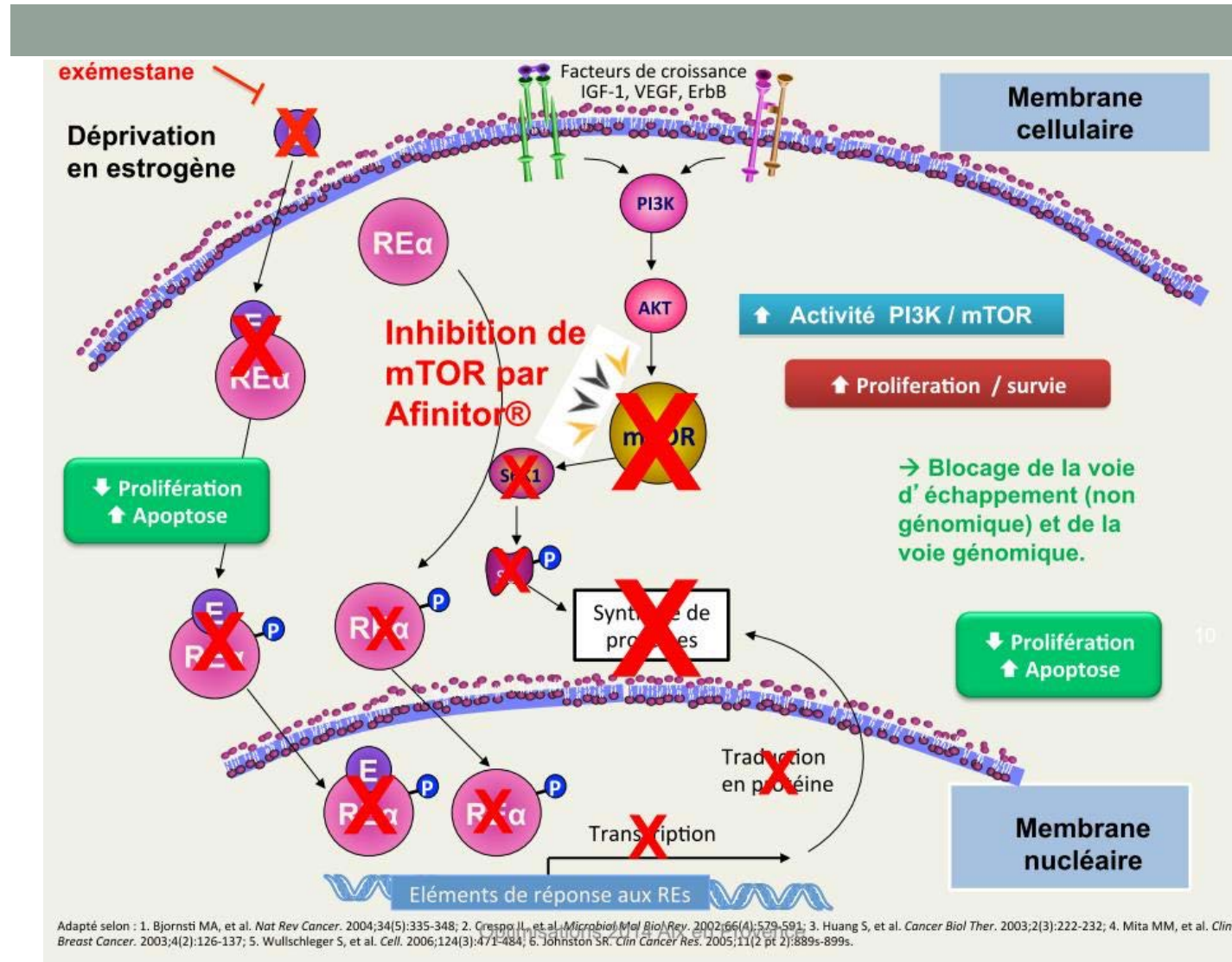




mTOR : Régulateur central qui intervient dans

- La croissance et la prolifération cellulaire
- L'angiogénèse
- Le métabolisme cellulaire

Action de l'Everolimus sur la voie mTOR



Everolimus

- AFINITOR[®]
- Médicament dérivé de la rapamycine
- AMM dans le sein :

« 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 récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase »

- Posologie standard: 10 mg/j en continu à heure fixe
Palier de dose à 5 et 2,5mg selon tolérance

Bilan pré thérapeutique

Avant mise sous évérolimus un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé comprenant :

- une numération et formule sanguine (NFS), protéine C réactive (CRP) ;
- un bilan rénal : ionogramme sanguin, créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie sur échantillon avec rapport protéine sur créatinine urinaire (mg/mmol) (à défaut protéinurie de 24 heures) ;
- un bilan hépatique complet dont bilirubinémie ;
- un bilan cardiaque : consultation de cardiologie avec électrocardiogramme (ECG) et échographie cardiaque ;
- un bilan lipidique : cholestérol, triglycéride ;
- un contrôle de la glycémie ;
- un bilan infectieux : sérologies du virus de l'hépatite B (VHB), du virus de l'hépatite C (VHC), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et recherche d'une tuberculose latente si facteur de risque, comme un traitement immuno-modulateur associé.

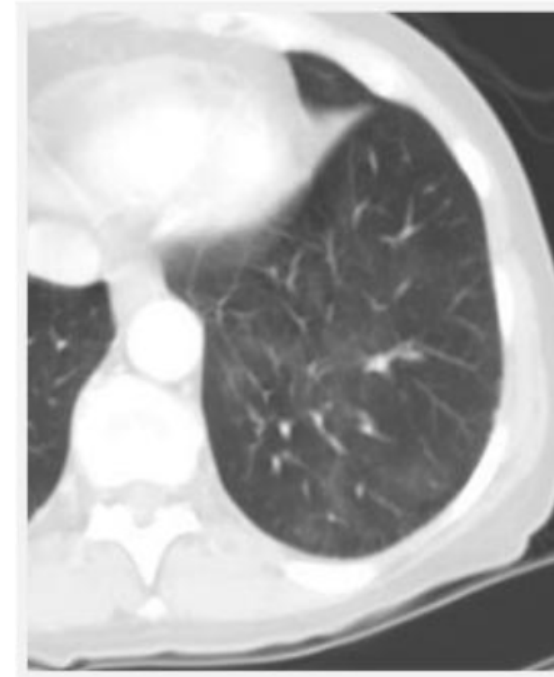
Everolimus: Profil de tolérance

- Fréquent :
 - Stomatite
 - Eruption cutanée
 - Asthénie
 - Thrombopénie/Anémie/Neutropénie
 - Troubles métaboliques (dyslipidémie, hyperglycémie)
- Exceptionnel mais grave:
 - Pneumopathie à l'Everolimus
 - Y penser: Toux fébrile avec dyspnée ne cédant pas malgré les ATB
 - Diagnostic: Elimination après fibro et LBA



Pneumopathie à l'Everolimus

- STOP EVERO +/- corticothérapie fonction de la gravité



Etude BOLERO-2

n = 724

- Patientes postménopausées ER+ HER2-
- Maladie localement avancée métastatique
- Récidive ou progression après létrozole ou anastrozole

R

2:1

Évérolimus 10 mg/j

+

Exémestane 25 mg/j (n = 485)

Placebo

+

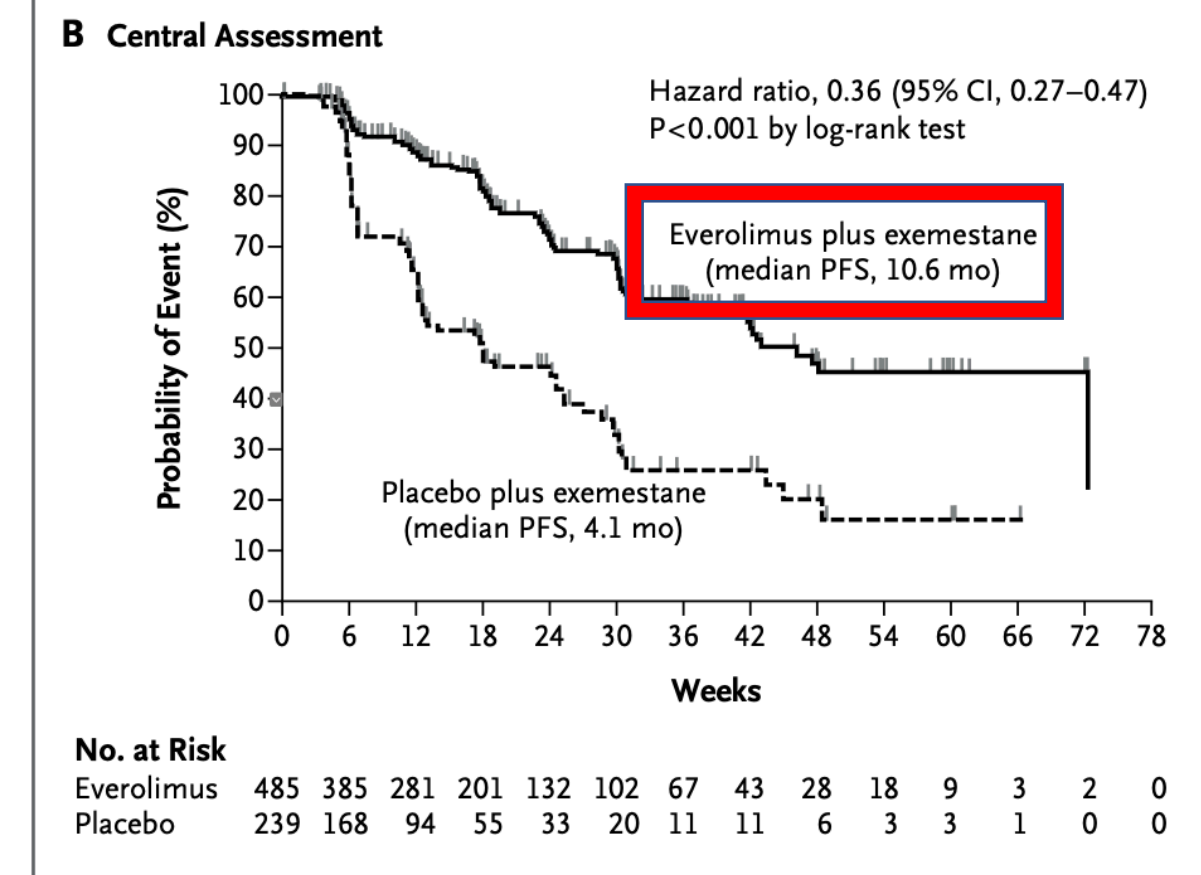
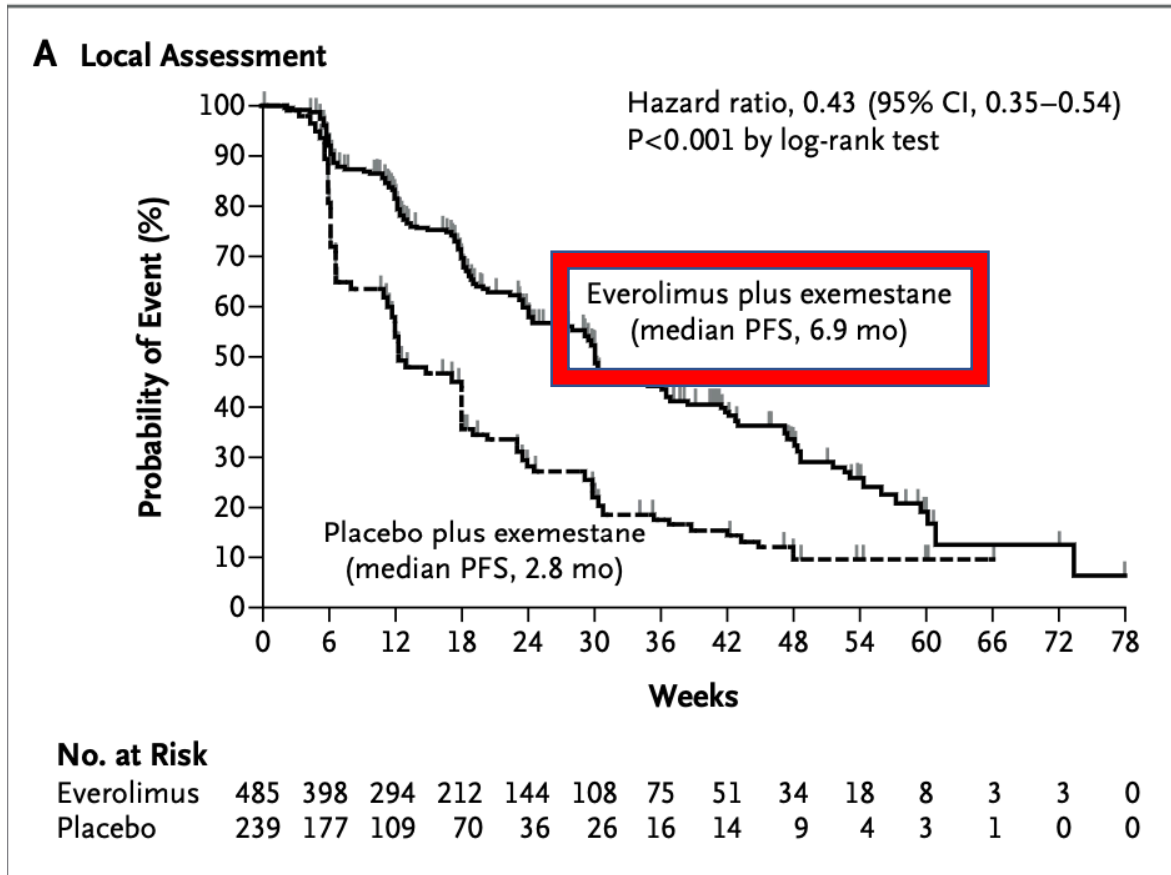
Exémestane 25 mg/j (n = 239)

- Critères de jugement
 - Primaires : SSP (évaluation locale)
 - Secondaires : SG, RO, bénéfice clinique, QdV, tolérance, marqueurs osseux, PK
- Stratification :
 1. Sensibilité à l'hormonothérapie antérieure
 2. Présence de métastase viscérale
- Pas de crossover

Résultats

Figure 1. Kaplan–Meier Plot of Progression-free Survival.

Panel A shows progression-free survival on the basis of local assessment of radiographic studies, and Panel B shows central assessment. PFS denotes progression-free survival.



SSP médiane:

- EVE + EXM: 6,9mois

Placebo + EXM: 2,8mois

SSP médiane:

- EVE + EXM: 10,6mois

- Placebo + EXM: 4,1mois

Conclusion des inhibiteurs de m-TOR

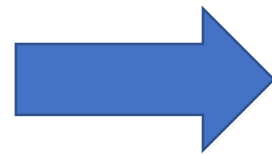
- Traitement ciblé spécifique de mTOR
- N'a pas sa place en localisé ou chez les cancers non hormono sensible
- Toujours à associer à l'hormonothérapie
- A permis de doubler la survie sans progression
- Attention aux EI chez le sujet âgé!!

Recommandations ABC5

Available options for first and second line include AI/fulvestrant + CDK4/6 inhibitor, AI/tamoxifen/fulvestrant + everolimus, fulvestrant + alpelisib (for *PIK3CA*-mutated tumours), AI, tamoxifen, fulvestrant. This applies to pre- and perimenopausal women with OFS/OFA, men (preferably with an LHRH agonist) and postmenopausal women.

Les anti-PARPs

- **Population de patientes préalablement exposés aux CDK4/6**



**Inhibiteurs de PARP
en cas de mutation BRCA**

Les anti-PARPS

Prévalence BRCA ¹

Table 4. Frequency of Deleterious Mutations by Age at Breast Cancer Diagnosis

Genes	Patients ≤ 45 Years of Age With DM (n = 180)		Patients 46-60 Years of Age With DM (n = 199)		Patients > 60 Years of Age With DM (n = 109)	
	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)
Any deleterious mutation*	30	16.7 (11.5 to 22.9)	15	7.5 (4.3 to 12.1)	7	6.4 (2.6 to 12.8)
Genes related to breast cancer*	29	16.1 (11.1 to 22.3)	14	7.0 (3.9 to 11.5)	6	5.5 (2.1 to 11.6)
<i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>	22	12.2 (7.8 to 17.9)	6	3.0 (1.1 to 6.5)	2	1.8 (0.2 to 6.5)
<i>BRCA1</i> *	15	8.3 (4.7 to 13.4)	2	1.0 (0.1 to 3.6)	1	0.9 (0.02 to 5.0)
<i>BRCA2</i> *	7	3.9 (1.6 to 7.9)	4	2.0 (0.6 to 5.1)	1	0.9 (0.02 to 5.0)

1. Tung et al. JCO 2016

Les anti-PARPs

Prévalence BRCA ¹

Table 4. Frequency of Deleterious Mutations by Age at Breast Cancer Diagnosis

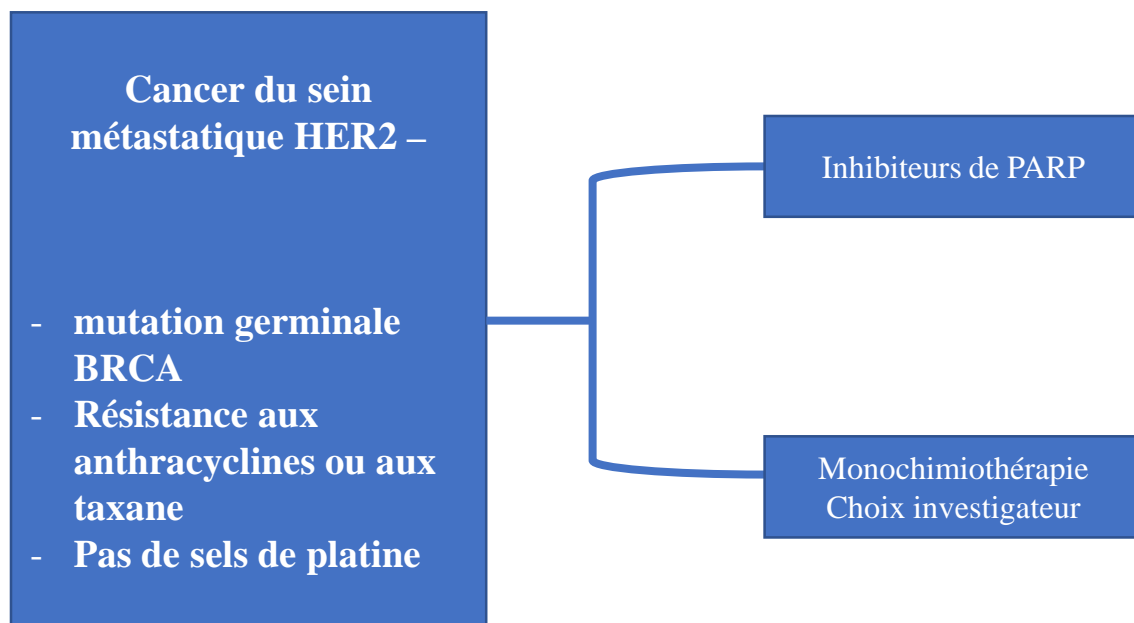
Genes	Patients ≤ 45 Years of Age With DM (n = 180)		Patients 46-60 Years of Age With DM (n = 199)		Patients > 60 Years of Age With DM (n = 109)	
	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)
Any deleterious mutation*	30	16.7 (11.5 to 22.9)	15	7.5 (4.3 to 12.1)	7	6.4 (2.6 to 12.8)
Genes related to breast cancer*	29	16.1 (11.1 to 22.3)	14	7.0 (3.9 to 11.5)	6	5.5 (2.1 to 11.6)
<i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>	22	12.2 (7.8 to 17.9)	6	3.0 (1.1 to 6.5)	2	1.8 (0.2 to 6.5)
<i>BRCA1</i> *	15	8.3 (4.7 to 13.4)	2	1.0 (0.1 to 3.6)	1	0.9 (0.02 to 5.0)
<i>BRCA2</i> *	7	3.9 (1.6 to 7.9)	4	2.0 (0.6 to 5.1)	1	0.9 (0.02 to 5.0)

- **Population Globale : 6.1%**
- **≤ 45 ans : 12.2%**
- **Triple négatif : 13.8%**
- **RH+ HER2- : 5%**

1. Tung et al. JCO 2016

Les anti-PARPs

Etudes de phase III



OLYMPIAD – NEJM 2017
EMBRACA – NEJM 2018

Les anti-PARPs

50% de RH+

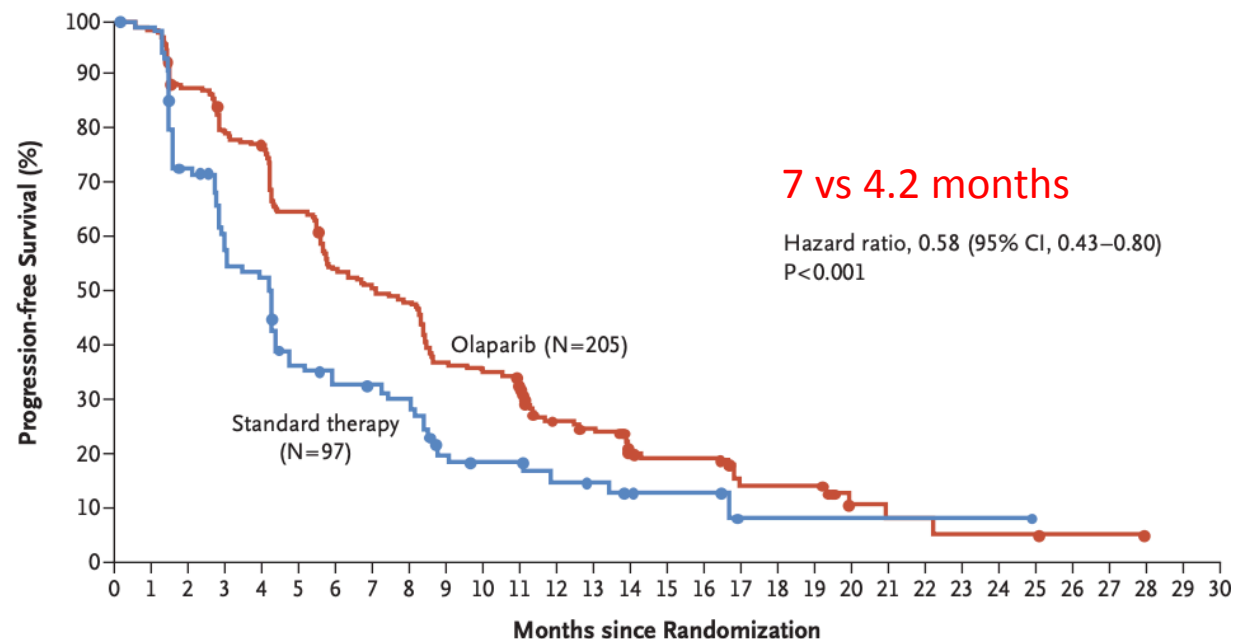
Etudes de phase III

Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D., Ph.D.,
 Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D.,
 Suzette Delaloge, M.D., Wei Li, M.D., Nadine Tung, M.D.,
 Anne Armstrong, M.D., Ph.D., Wenting Wu, Ph.D., Carsten Goessl, M.D.,
 Sarah Runswick, Ph.D., and Pierfranco Conte, M.D.

ORR : 59.9%

A Progression-free Survival



No. at Risk

Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Conclusion des thérapies ciblées orales

- Les anti-cdk 4/6 doivent être le choix en première ligne métastatique même en cas d'hormono-résistance
- Ils doivent être utilisés chez la femme âgée même si fragilités gériatriques
- Ils doivent être débutés à dose pleine
- Les inhibiteurs de m-TOR sont prescrits en L2 en association avec l'Exemestane
- Les anti-PARPs sont peu utilisés chez la femme âgée car peu de mutation BRCA dans cette population