



Le traitement du cancer du sein en 2019: comment s'y retrouver?

Layal El Raichani, Pharm.D, M.Sc

Pharmacienne en oncologie

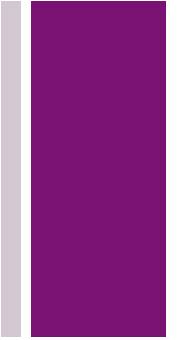
Hôpital Charles LeMoyne, CISSS Montérégie-Centre

Journée de formation en oncologie, Trois-Rivières

1^{er} novembre 2019

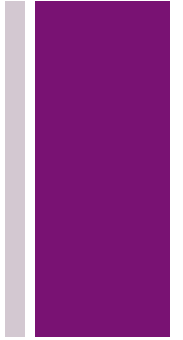
+ Conflits d'intérêts

- Aucun





Objectifs de la présentation



- Effectuer une revue de la littérature portant sur les nouveautés en cancer du sein
- Décrire l'impact de ces nouvelles molécules sur le traitement du cancer du sein au Québec
- Situer ces nouveaux médicaments dans l'algorithme du traitement du cancer du sein

+ Plan de la présentation

I) Cancer du sein précoce

- I) Intensité de la chimiothérapie adjuvante
- II) TAILORx
- III) CREATE-X
- IV) APHINITY/KATHERINE/ExteNET

II) Cancer du sein avancé/métastatique

- I) Inhibiteurs CDK4/6 (Monarch, Monaleesa, Paloma)
- II) Inhibiteurs PARP (OLYMPIAD/EMBRACA)
- III) Immunothérapie (IMPassion 130)

Cancer du sein précoce

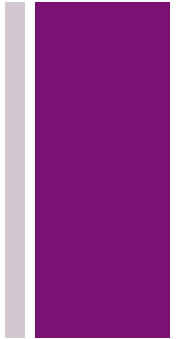
Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials

*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet. 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452.



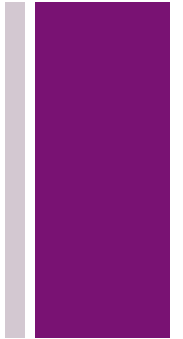
«Dose intensity of chemotherapy »



- Méta-analyse de 33 études identifiées (2019)
- Données individuelles obtenues pour 26 d'entre elles
 - 37 298 patients vs 40 040 – » 93%
- Comparaison de plusieurs régimes à intensité augmentée
 - Q2 semaines vs Q3 semaines
 - Administration séquentielle vs concomitante
- Études regroupées selon manière de potentialiser l'intensité du traitement
 - Groupe d'intérêt: Q2 semaines vs Q3 semaines
 - 7 études – » 10 004 patients
 - G-CSF dans le groupe Q2 semaines



«Dose intensity of chemotherapy »



■ Efficacité

- Moins de récurrence de cancer dans le groupe à intensité élevée
 - 10-15% de diminution de risque vs comparateur
- Risque de récurrence à 10 ans : 28% vs 31,4% $p < 0.0001$
- Mortalité à 10 ans : 18,9% vs 21,3% $p < 0.0001$
- Mortalité toute cause: 22,1% vs 24,8% $p < 0.0001$

■ Dans le groupe d'intérêt:

- Risque de récurrence à 10 ans : 24% vs 28.3% $p < 0.0001$

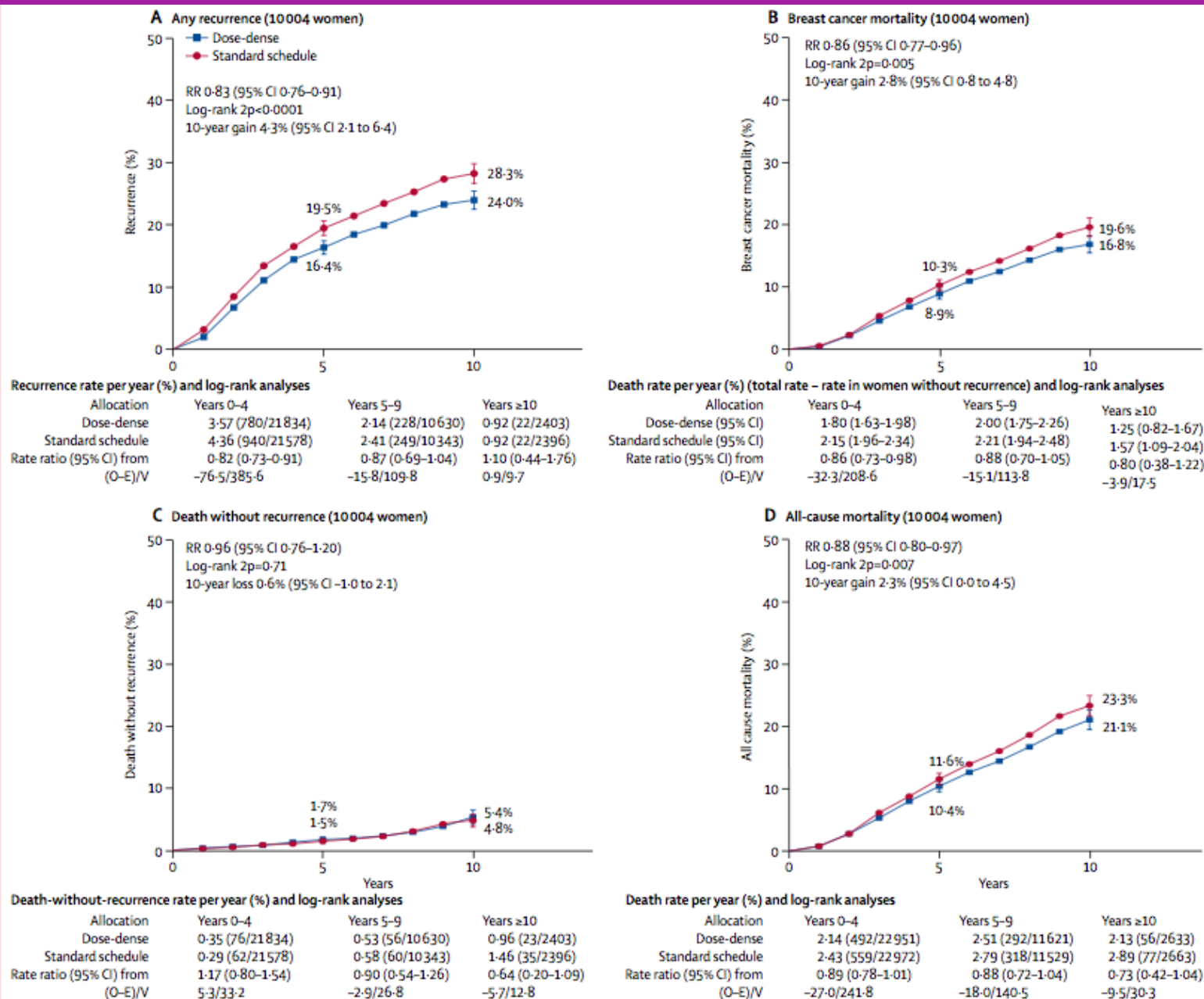
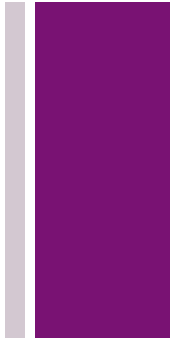


Figure 2: Dose-dense (2-weekly) chemotherapy versus the same chemotherapy given 3-weekly
10-year cumulative risk of any recurrence (A), breast cancer mortality (B), death without recurrence (C), and all-cause mortality (D). Of the 10 004 women, 71% are N+. RR=rate ratio.



«Dose intensity of chemotherapy »



- **Innocuité**
 - Difficile de jauger la toxicité hématologique vs usage de G-CSF
- **Qualité de vie**
 - Pire pendant la phase de traitement
 - Identique une fois le traitement fini
 - Induction plus courte avec le régime à intensité augmentée
- **Chimiothérapie dose-dense à considérer chez tout patient qui pourrait en bénéficier**
 - Risque vs bénéfice
 - Caractéristiques de patients qui en bénéficient le plus?

Cancer du sein précoce

TAILORx

ESTABLISHED IN 1812

JULY 12, 2018

VOL. 379 NO. 2

Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer

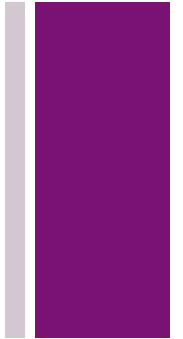
J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, P.M. Ravdin, M.M. Keane, H.L. Gomez Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):111-121.



Cas-patient #1

- Femme de 66 ans
- Cancer sein droit localisé, grade II
- RH+, HER2-
- Atteinte ganglionnaire négative
- Oncotype : 18
- Comment traiter cette patiente?
 - Chimiothérapie seule
 - Chimiothérapie + hormonothérapie
 - Hormonothérapie seule
 - Inhibiteurs CDK4/6 + hormonothérapie



+ TAILORx

■ Oncotype Dx

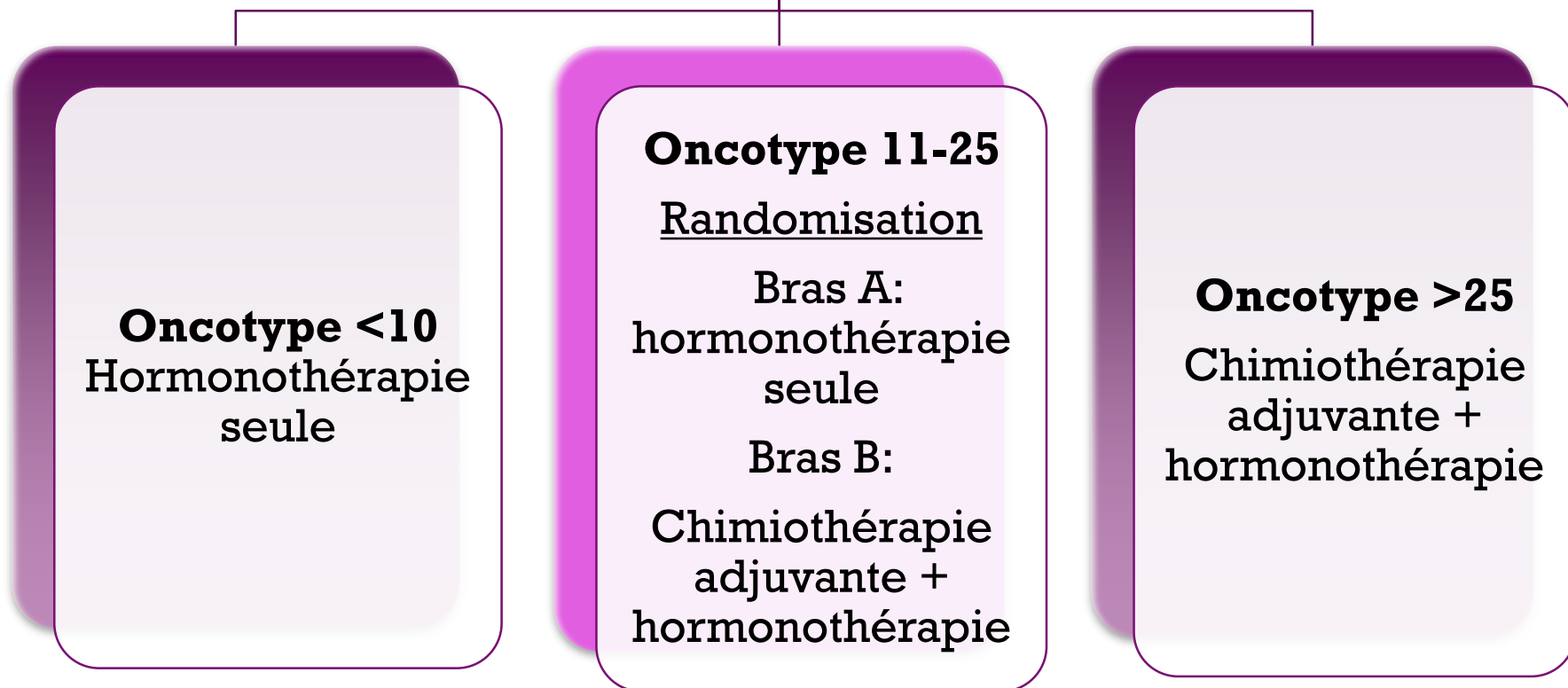
- Test génétique (21 gènes)
- Guide pour évaluer le pronostic chez cancer du sein RH+
- Score de 0 à 100 – » risque de récurrence à distance à 10 ans
- < 10: score bas, chimiothérapie adjuvante non nécessaire
- > 26: score élevé, chimiothérapie adjuvante requise

■ Incertitude pour score 11-25 – » TAILORx

- Étude clinique prospective
- Étude de non-infériorité
- Femmes **RH +**, **HER2 -**, atteinte ganglionnaire négative nécessitant chimiothérapie adjuvante



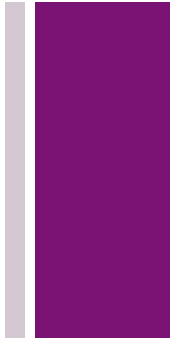
Cancer du sein RH+/HER2-/ganglions -





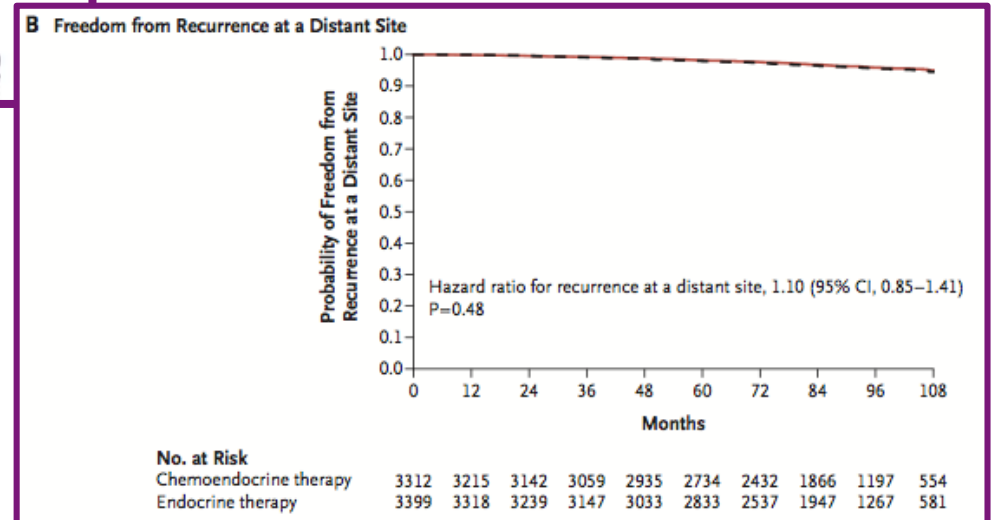
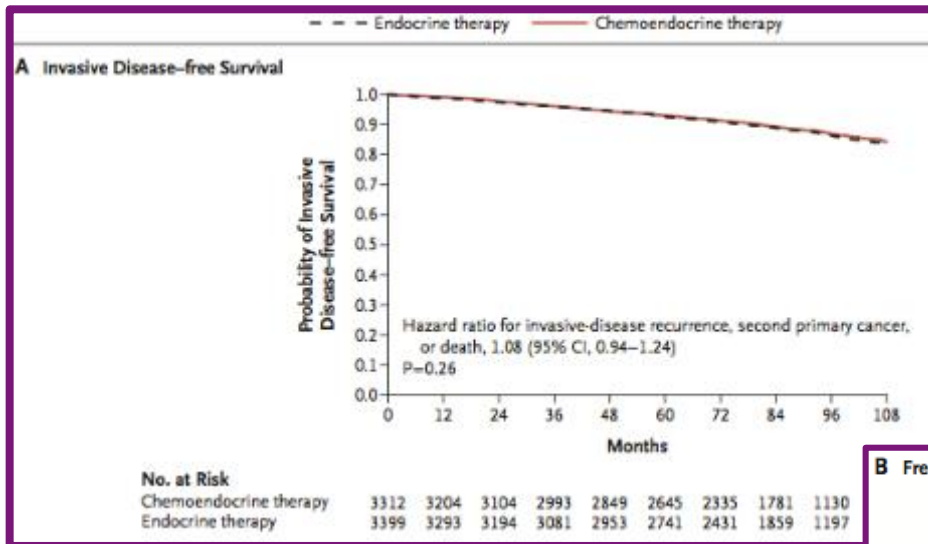
TAILORx

- Score <10: 1619 patients – » 17%
- Score >25: 1389 patients – » 14%
- Score 11-25: 6711 patients – » 69%
 - Chimiothérapie:
 - TC 56%
 - Chimiothérapie à base d'anthracycline: 36%
 - Hormonothérapie:
 - Durée médiane de 5,4 ans
 - Inhibiteurs d'aromatase: 90% des femmes post-ménopausées
 - Tamoxifène ou tamoxifène suivi d'inhibiteurs d'aromatase : 78% des femmes pré-ménopausées



+ TAILORx

- Thérapie endocrine non-inférieure pour la survie sans maladie (issue primaire) mais aussi issues secondaires





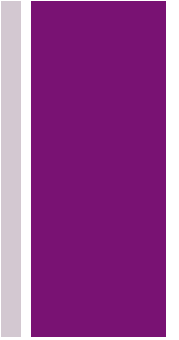
TAILORx – Conclusions

- Efficacité similaire entre hormonothérapie seule vs chimiothérapie adjuvante + hormonothérapie chez les femmes avec score intermédiaire
- Femmes = ou < 50 ans bénéficieraient de l'ajout d'une chimiothérapie
 - Effet antiestrogénique de la chimio
- Score < 10 : risque de récurrence faible
- Score > 25: risque de récurrence 13% malgré chimiothérapie+ hormonothérapie
- Étude qui confirme que la chimiothérapie peut être épargnée selon l'Oncotype



Cas-patient #1

- Femme de 58 ans
- Cancer sein droit localisé, grade II
- RH+, HER2-
- Atteinte ganglionnaire négative
- Oncotype : 18
- Comment traiter cette patiente?
 - Chimiothérapie seule
 - Chimiothérapie + hormonothérapie
 - **Hormonothérapie seule**
 - Inhibiteurs CDK4/6 + hormonothérapie



Cancer du sein précoce

CREATE-X

Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy

N. Masuda, S.-J. Lee, S. Ohtani, Y.-H. Im, E.-S. Lee, I. Yokota, K. Kuroi, S.-A. Im, B.-W. Park, S.-B. Kim, Y. Yanagita, S. Ohno, S. Takao, K. Aogi, H. Iwata, J. Jeong, A. Kim, K.-H. Park, H. Sasano, Y. Ohashi, and M. Toi



CREATE-X

- Haut risque de rechute chez patients avec maladie résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvante
- Thérapie standard en adjuvant chez HER2-
 - Radiothérapie post-op
 - Hormonothérapie chez RH+
- CREATE-X → évaluer l'efficacité et la sécurité de la capécitabine en adjuvant chez cancer du sein HER2- avec maladie résiduelle



CREATE-X

Cancer du sein
HER2-, maladie
précoce, maladie
résiduelle post-
chimio

Bras A: capécitabine
1250 mg/m² PO BID x
14/21j pour 6-8 cycles +
standard of care

Bras B: *standard of care*



CREATE-X

- Triple-négatif: 32% de la population à l'étude

	Capécitabine (n=443)	Contrôle (n=444)	P-value
DFS	74,1%	67,6%	0,01
OS	89,2%	83,6%	0,01
DFS (triple-négatif)	69,8%	56,1%	0,01
OS (triple-négatif)	78,8%	70,3%	0,01
DFS (RH+)	76,4%	73,4%	NS
OS (RH+)	93,4%	90,0%	NS



CREATE-X

- Effets secondaires les plus communs:
 - Neutropénie, diarrhée, syndrome main-pieds
- Dose-intensité du traitement
 - 58% et 38% ont complété 6 et 8 cycles avec doses initiales
 - 24% et 37% ont complété 6 et 8 cycles avec réduction doses
 - 18% et 25% ont interrompu leur traitement
- Résultats positifs surtout en triple-négatif
 - Risques vs bénéfices



Cancer du sein précoce

APHINITY

Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer

Gunter von Minckwitz, M.D., Marion Procter, Ph.D., Evandro de Azambuja, M.D.,
Dimitrios Zardavas, M.D., Mark Benyunes, M.D., Giuseppe Viale, M.D., Thomas Suter, M.D.,
Amal Arahmani, Ph.D., Nathalie Rouchet, M.Sc., Emma Clark, M.Sc., Adam Knott, Ph.D.,
Istvan Lang, M.D., Christelle Levy, M.D., Denise A. Yardley, M.D., Jose Bines, M.D.,
Richard D. Gelber, Ph.D., Martine Piccart, M.D., and Jose Baselga, M.D.,
for the APHINITY Steering Committee and Investigators*

von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122-131.

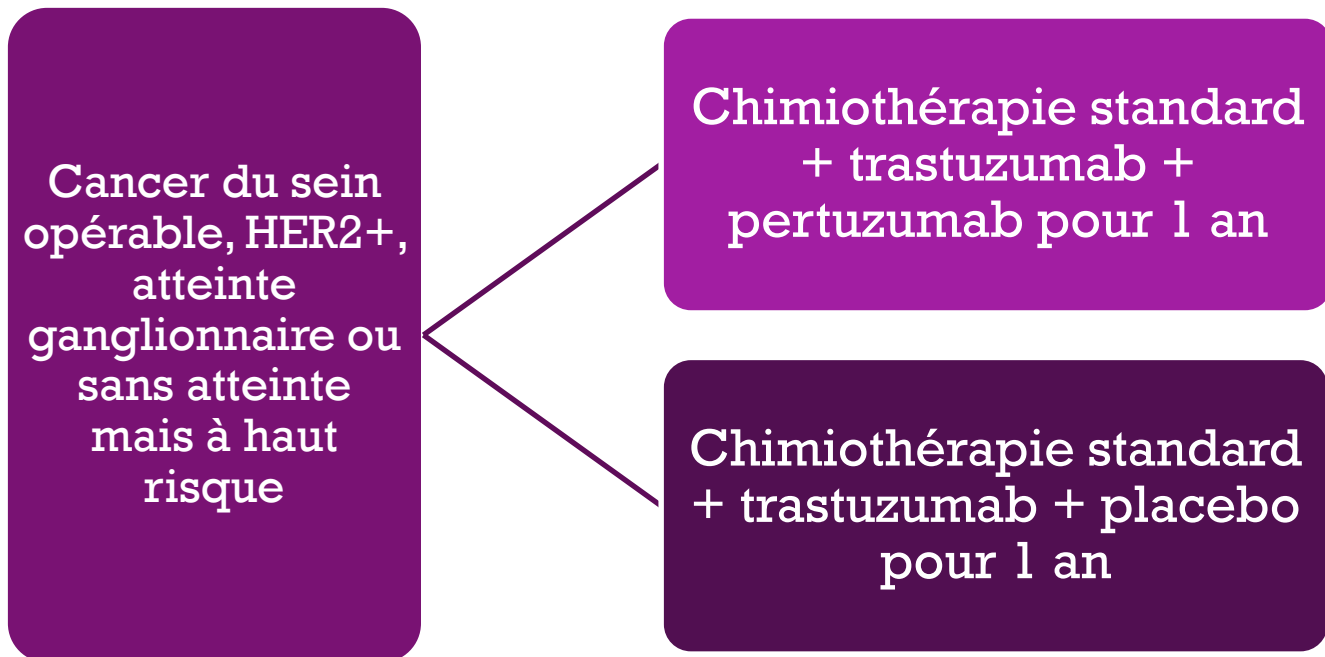


APHINITY

■ Pertuzumab:

- Prolonge PFS et OS en maladie métastatique
- Augmente les taux de réponse pathologique complète en néoadjuvant

■ Données en adjuvant?



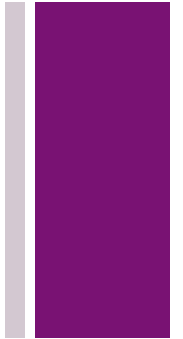
+ APHINITY – Efficacité

iDFS	Pertuzumab (n=2400)	Placebo (n=2405)	P-value
Population totale	7,1%	8,7%	0,045
Ganglions négatifs	3,6%	3,2%	0,64
Ganglions positifs	9,2%	12,1%	0,02
RH -	8,2%	10,6%	0,08
RH +	6,5%	7,7%	0,28

- Aucune différence au niveau de la survie globale (données immatures)



APHINITY – Sécurité



- Globalement, une bonne tolérance de la double thérapie anti-HER2
- Événements cardiaques:
 - 0,7% (pertuzumab) vs 0,3% (placebo)
 - Importance de monitoring étroit q3 mois
- Effets secondaires les plus communs:
 - Anémie, neutropénie, diarrhée
 - Plus de diarrhée dans le groupe pertuzumab
 - Grades confondus: 71,2% vs 45,2%
 - Grade 3: 9,8% vs 3,7%
 - Surtout pendant la chimiothérapie
 - Surtout au cycle 1
 - Imodium?

+ APHINITY – Conclusions

- Effet bénéfique plus marqué chez les groupes à risque
 - Ganglions +, RH –
- ASCO 2018
 - Pertuzumab + Trastuzumab + chimiothérapie en adjuvant chez HER2+ à haut risque
 - Atteinte ganglionnaire positive
- Pertuzumab bien toléré
 - Pas de différence au niveau cardiaque
 - Diarrhée

Cancer du sein précoce

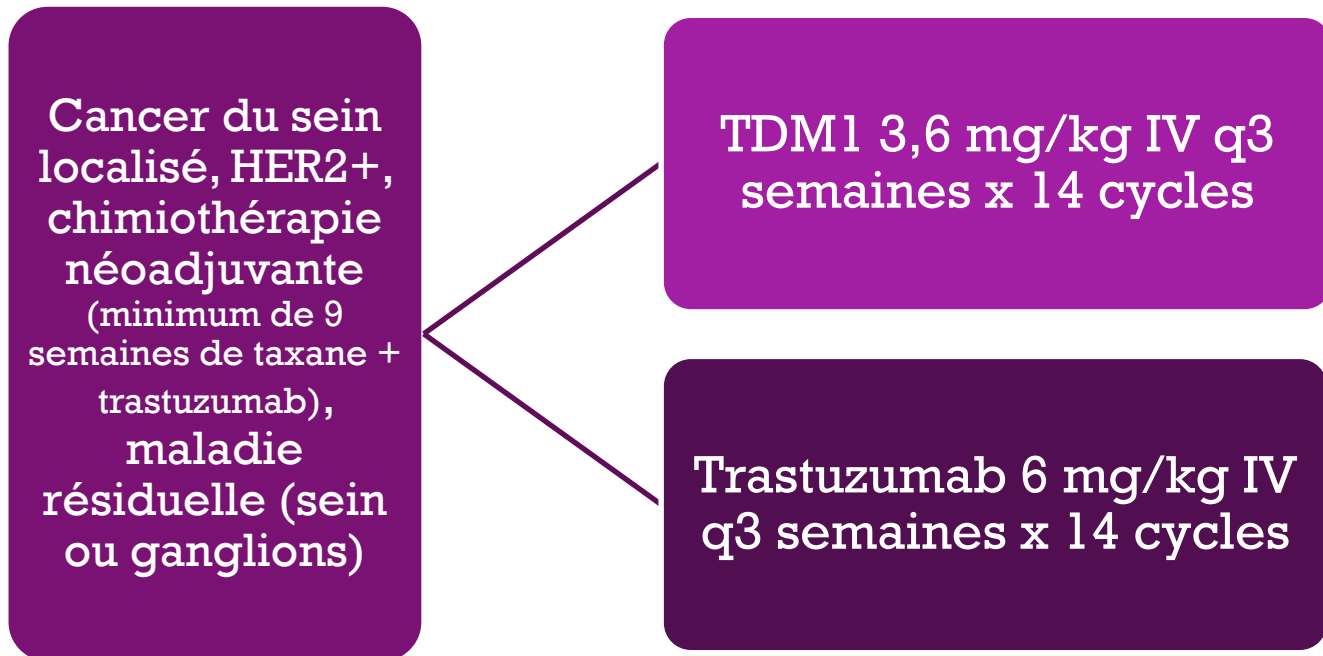
KATHERINE

Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer

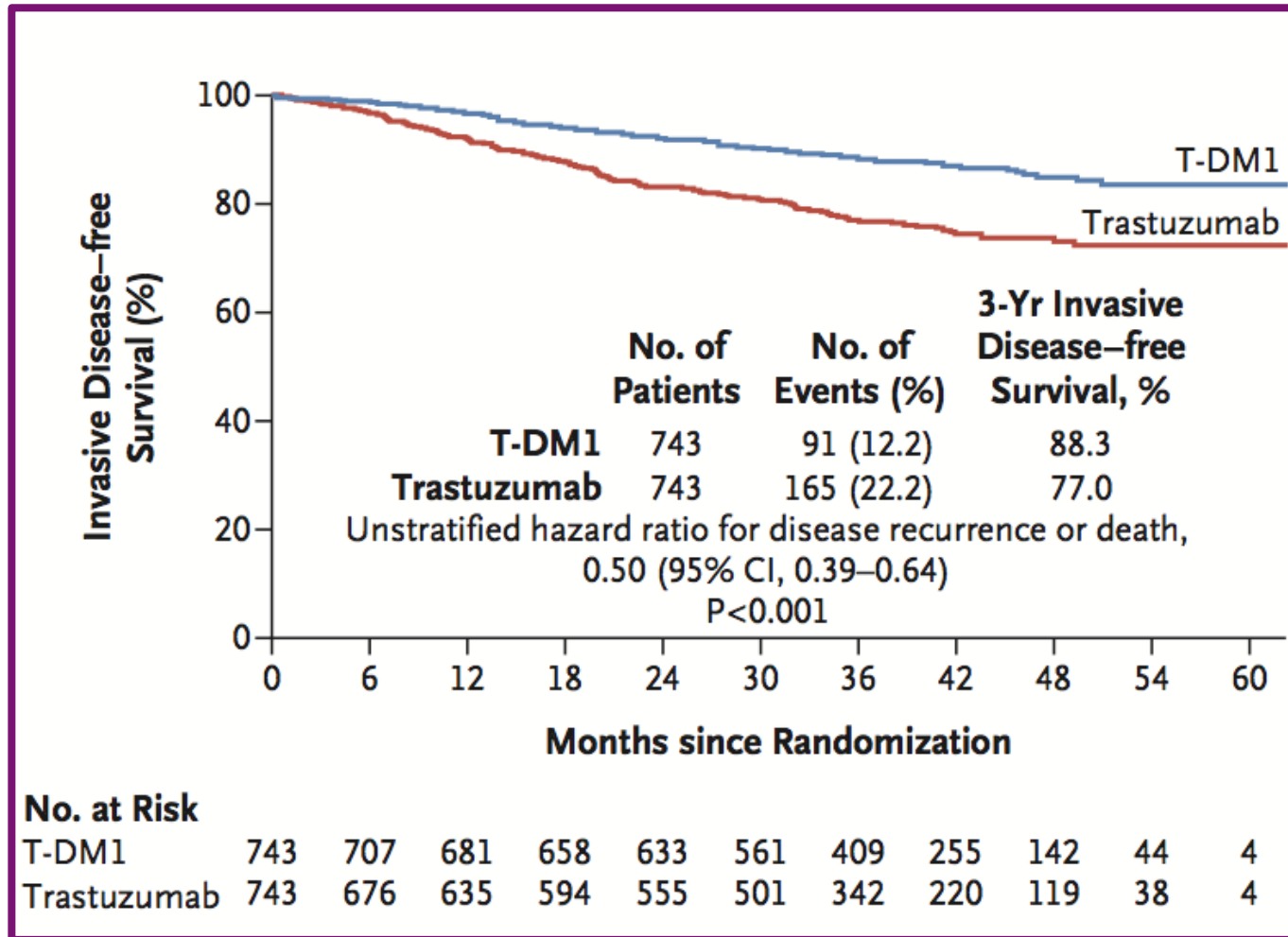
G. von Minckwitz, C.-S. Huang, M.S. Mano, S. Loibl, E.P. Mamounas, M. Untch, N. Wolmark, P. Rastogi, A. Schneeweiss, A. Redondo, H.H. Fischer, W. Jacot, A.K. Conlin, C. Arce-Salinas, I.L. Wapnir, C. Jackisch, M.P. DiGiovanna, P.A. Fasching, J.P. Crown, P. Wülfing, Z. Shao, E. Rota Caremoli, H. Wu, L.H. Lam, D. Tesarowski, M. Smitt, H. Douthwaite, S.M. Singel, and C.E. Geyer, Jr., for the KATHERINE Investigators*

+ KATHERINE

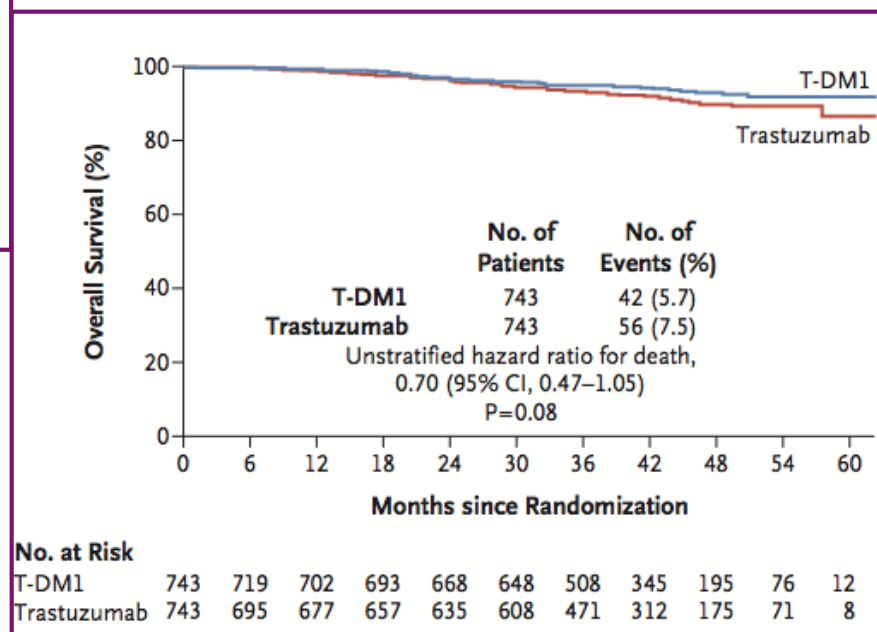
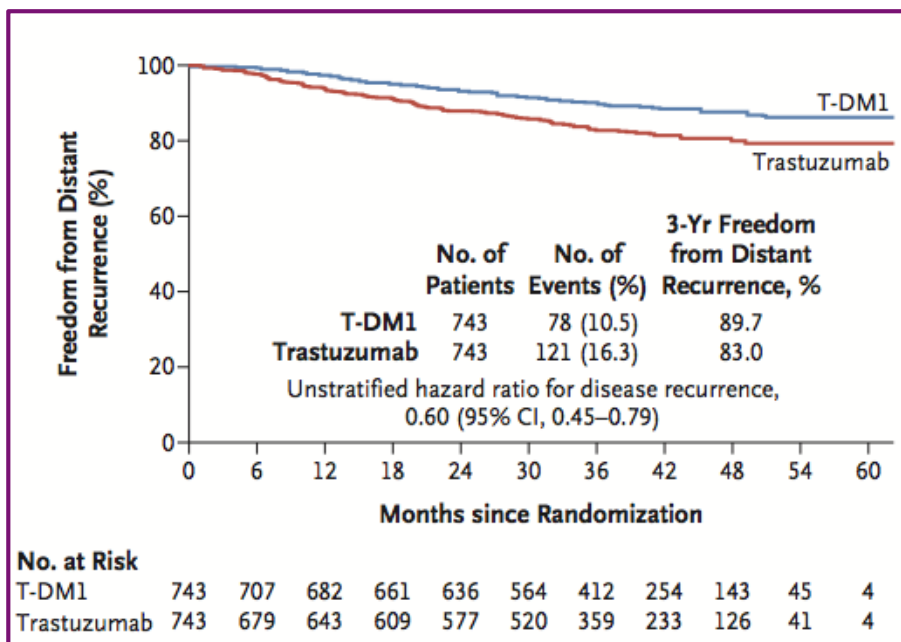
- Cancers du sein HER2+ avec maladie résiduelle post-chimio+anti-HER2 en néoadjuvant → > risque de récurrence et décès
- Trastuzumab emtansine (TDM1):
 - Utilisé en maladie métastatique post-exposition aux taxanes + trastuzumab



+ KATHERINE - Efficacité



+ KATHERINE - Efficacité



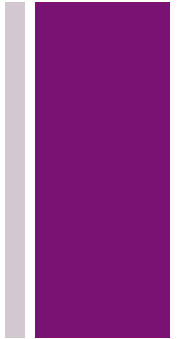
+ KATHERINE - Sécurité

- 71,4% vs 81% terminent leur traitement au complet
- Effets secondaires: 98,8% vs 93,3%
- Effets secondaires grade 3: 25,7% vs 15,4%
- Arrêt dû aux effets secondaires: 18% vs 2,1%
- TDM1:
 - Diminution des plaquettes
 - Bilirubine, AST/ALT augmentés
 - Neuropathies périphériques
- Diminution de la fraction d'éjection
 - Légèrement plus élevée dans le groupe TDM1



KATHERINE – Conclusions

- TDM1 > trastuzumab pour les cancers du sein HER2 + avec maladie résiduelle post-traitement néoadjuvant
- Effet consistant à travers les sous-groupes
- Pas d'effets secondaires nouveaux
- Nouveau standard de pratique?



Cancer du sein précoce

ExteNET

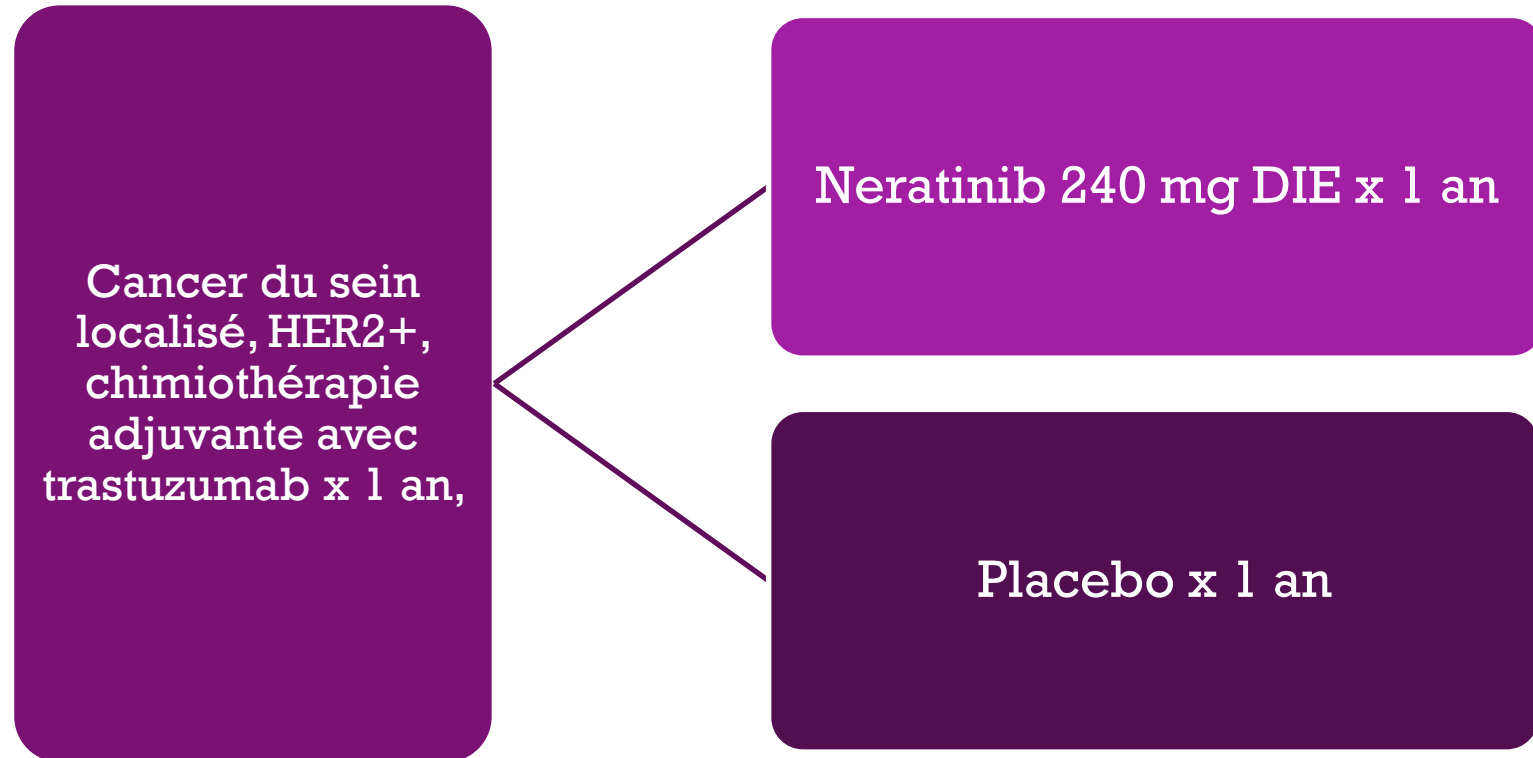
Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

*Miguel Martin, Frankie A Holmes, Bent Ejlertsen, Suzette Delaloge, Beverly Moy, Hiroji Iwata, Gunter von Minckwitz, Stephen K L Chia, Janine Mansi, Carlos H Barrios, Michael Gnant, Zorica Tomašević, Neelima Denduluri, Robert Šeparović, Erhan Gokmen, Anna Bashford, Manuel Ruiz Borrego, Sung-Bae Kim, Erik Hugger Jakobsen, Audrone Ciceniene, Kenichi Inoue, Friedrich Overkamp, Joan B Heijns, Anne C Armstrong, John S Link, Anil Abraham Joy, Richard Bryce, Alvin Wong, Susan Moran, Bin Yao, Feng Xu, Alan Auerbach, Marc Buyse, Arlene Chan, for the ExteNET Study Group**

Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al; ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1688-1700.

+ ExteNET

- En cancer du sein HER2+, le risque de rechute est le plus élevé dans la première année post-trastuzumab
- Multiples approches non concluantes:
 - Trastuzumab x 2 ans
 - Ajout lapatinib au trastuzumab (concomitant ou séquentiel)
 - Ajout de bévacicizumab
- Neratinib
 - Inhibiteur des tyrosines kinases
 - Cible HER1, HER2, HER4





ExteNET – Efficacité

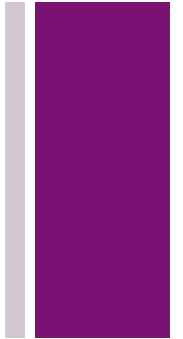


iDFS	Neratinib (n=1420)	Placebo (n=1420)	P-value
Population totale – 2 ans	94,2%	91,9%	0,008
Population totale – 5 ans	90,2%	87,8%	0,0083
RH+	91,2%	86,8%	0,063
4 ganglions ou plus atteints	88,8%	83,3%	NA
Dans l'année suivant le trastuzumab	91,4%	87,3%	0,406

- Données sur la survie globale immatures au moment de l'analyse



ExteNET – Sécurité



- Effets secondaires les plus fréquents:
 - Diarrhées, nausées, vomissements
- Diarrhée:
 - 55% grade 1-2 mais **40% grade 3!**
 - Apparition médiane 5 jours pour diarrhée de grade 3
 - Indication de le débiter dès apparition des symptômes
 - Pas de prophylaxie avec lopéramide d'emblée dans ExteNET
 - Étude CONTROL, phase 2: lopéramide prophylactique
 - Diminue incidence, sévérité, durée
- Pas d'effets secondaires à long terme (cardiotoxicité, cancers secondaires...)

+ ExteNET – Sécurité

2.1 Antidiarrheal Prophylaxis

Antidiarrheal prophylaxis is recommended during the first 2 cycles (56 days) of treatment and should be initiated with the first dose of NERLYNX [*see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)*].

Instruct patients to take loperamide as directed in Table 1, titrating to 1-2 bowel movements per day.

Table 1: Loperamide Prophylaxis

Time on NERLYNX	Dose	Frequency
Weeks 1-2 (days 1 - 14)	4 mg	Three times daily
Weeks 3-8 (days 15 - 56)	4 mg	Twice daily
Weeks 9-52 (days 57 – 365)	4 mg	As needed (not to exceed 16 mg per day)

- Possibilité d'utiliser d'autres agents pour contrôler la diarrhée réfractaire au lopéramide (budésonide...)
- Algorithme d'ajustement des doses de neratinib selon la toxicité digestive (baisse de dose...)

+ ExteNET – Conclusions

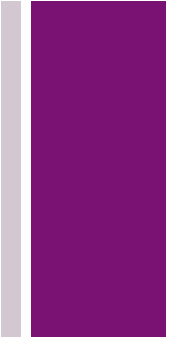
- Possibilité d'étendre la thérapie adjuvante chez les cancers HER2+ avec 1 an de neratinib
 - À privilégier chez les RH+ et les ganglions +
- Données immatures par rapport à la survie globale
- Effets secondaires surtout digestifs
 - Diarrhée à gérer avec une prophylaxie obligatoire de lopéramide selon la recommandation de la monographie

+ Inhibiteurs CDK4/6



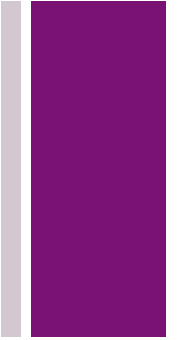
Cas-patient #2

- Femme de 66 ans
- ATCD: hypertension, fibrillation auriculaire
- Médicaments: rivaroxaban, amiodarone, amlodipine
- Cancer du sein métastatique de novo
 - foie, os
- RH+; HER2-
- MD veut débuter ribociclib + létrozole
- Votre conduite?
 - a) D'accord avec le plan de traitement du MD
 - b) Risque de prolongation du Qtc vu interaction médicamenteuse
 - c) Bilan de base à compléter avant de débuter le traitement



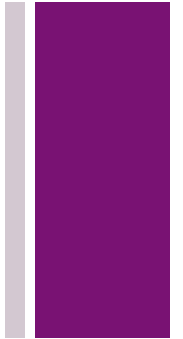
+ Inhibiteurs CDK4/6

- Une des principales avancées en cancer du sein métastatique RH+
- Mécanisme de résistance à l'hormonothérapie
 - Cellule se base sur la voie de la cycline D1 et CDK4/6
- Trois molécules disponibles
 - Palbociclib → PALOMA
 - Ribociclib → MONALEESA
 - Abemaciclib → MONARCH





Palbociclib



- **PALOMA – 2** (Finn et al, *NEJM*, novembre 2016)
 - Palbociclib 125 mg PO DIE 21j/28 + létrozole 2.5 mg PO DIE vs placebo + létrozole
 - Femmes ménopausées
 - Première ligne de traitement métastatique
 - PFS: 24,8 mois vs 14,5 mois (*stat sign*)

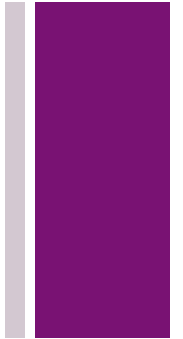
- **PALOMA – 3** (Turner et al, *NEJM*, novembre 2018)
 - Palbociclib 125 mg PO DIE 21j/28 + Fulvestrant 500 mg IM J1;15;29 au cycle 1 puis q28 jours vs placebo + fulvestrant
 - Femmes ménopausées ou pré-ménopausées + goséréline
 - Préalablement exposées à l'hormonothérapie
 - PFS: 9,2 mois vs 3,8 mois (*stat sign*)

+ Ribociclib

- **MONALEESA – 2** (Hortobagyi et al, *Annals of Oncology*, avril 2018)
 - Ribociclib 600 mg PO DIE 21j/28 + létrozole 2.5 mg PO DIE vs placebo + létrozole
 - Femmes ménopausées
 - Première ligne de traitement métastatique
 - PFS: 25,3 mois vs 16 mois (*stat sign*)
- **MONALEESA – 3** (Slamon et al, *JCO*, août 2018)
 - Ribociclib 600 mg PO DIE 21j/28 + Fulvestrant 500 mg IM J1;15;29 au cycle 1 puis q28 jours vs placebo + fulvestrant
 - Femmes ménopausées
 - **Préalablement exposées à l'hormonothérapie ou naïves**
 - PFS: 20,5 mois vs 12,8 mois (*stat sign*)
 - **ESMO 2019:** 28% réduction de risque de décès après 40 mois de suivi (bénéfice OS)
- **MONALEESA – 7** (Tripathy et al, *Lancet*, mai 2018)
 - Ribociclib 600 mg PO DIE J1-21/28 + létrozole 2.5 mg PO DIE ou anastrozole 1 mg PO DIE ou tamoxifène vs placebo + hormonothérapie
 - Femmes pré-ménopausées → goséréline q 28 jours
 - Hormonothérapie antérieure non permise en maladie métastatique
 - PFS: 23,8 mois vs 13 mois (*stat sign*)



Abémaciclib



- **MONARCH – 2** (Sledge, *JCO*, septembre 2017)
 - Abemaciclib 150 mg PO BID + Fulvestrant 500 mg IM J1-15-29 au cycle 1 puis q28 jours vs placebo + fulvestrant
 - Femmes ménopausées ou pré-ménopausées + goséréline
 - Préalablement exposées à l'hormonothérapie
 - PFS: 16,4 mois vs 9,3 mois (*stat sign*)
 - **ESMO 2019**: bénéfice de survie de 9,4 mois
- **MONARCH – 3** (Johnston, *npj Breast Cancer*, janvier 2019)
 - Abemaciclib 150 mg PO BID + létrozole 2.5 mg PO DIE ou anastrozole 1 mg PO DIE vs placebo + létrozole ou anastrozole
 - Femmes ménopausées
 - Première ligne de traitement métastatique
 - PFS: 28,2 mois vs 14,8 mois (*stat sign*)

+ Sécurité et monitoring

■ Palbociclib

- **Neutropénie**, nausées, fatigue, arthralgies
- FSC base puis q 2 semaines pour 2 premiers cycles puis selon MD
- Enzymes hépatiques avant chaque cycle au début puis selon MD

■ Ribociclib

- Neutropénie, **prolongation du Qt**, augmentation des enzymes hépatiques, nausées, fatigue, diarrhée
- FSC/enzymes hépatiques base puis q 2 semaines pour 2 premiers cycles puis selon MD
- ECG C1 J1-15 et C2J1 puis selon MD

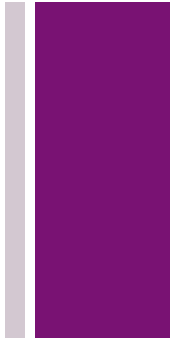
■ Abemaciclib

- **Diarrhée**, neutropénie, nausées, fatigue
- FSC/enzymes hépatiques base puis q 2 semaines pour 2 premiers cycles puis au C3J1 et C4J1 puis selon MD



Inhibiteurs CDK4/6 - Conclusions

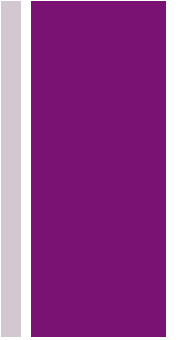
- Standard de traitement en maladie métastatique RH+/HER2-
- Trois différentes molécules disponibles
 - Aucune étude comparative
 - Usage selon indication et profil de toxicités
- Abemaciclib
 - MONARCH – 1 (phase II, Dickler et al, *Clin Cancer Res*, septembre 2017)
 - Monothérapie en maladie métastatique avancée (ad 3^{ème} ligne)
 - Traverse la barrière hémato-encéphalique





Cas-patient #2

- Femme de 66 ans
- ATCD: hypertension, fibrillation auriculaire
- Médicaments: rivaroxaban, amiodarone, amlodipine
- Cancer du sein métastatique de novo
 - foie, os
- RH+; HER2-
- MD veut débuter ribociclib + létrozole
- Votre conduite?
 - a) D'accord avec le plan de traitement du MD
 - b) Risque de prolongation du Qtc vu interaction médicamenteuse
 - c) Bilan de base à compléter avant de débuter le traitement



Cancer du sein avancé/métastatique

OlympiAD/EMBRACA

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.

Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation

Jennifer K. Litton, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Johannes Ettl, M.D.,
Sara A. Hurvitz, M.D., Anthony Gonçalves, M.D., Ph.D., Kyung-Hun Lee, M.D., Ph.D.,
Louis Fehrenbacher, M.D., Rinat Yerushalmi, M.D., Lida A. Mina, M.D.,
Miguel Martin, M.D., Ph.D., Henri Roché, M.D., Ph.D., Young-Hyuck Im, M.D., Ph.D.,
Ruben G.W. Quek, Ph.D., Denka Markova, Ph.D., Iulia C. Tudor, Ph.D.,
Alison L. Hannah, M.D., Wolfgang Eiermann, M.D., and Joanne L. Blum, M.D., Ph.D.

+ L'inhibition du PARP

- PARP: poly(ADP-ribose) polymerase
 - Famille de plusieurs protéines;
 - Rôle crucial dans la réparation de l'ADN.
- Deux mécanismes derrière l'inhibition du PARP:
 - Inhibition de la réparation de l'ADN → accumulation de déchets cytotoxiques dans la cellule → apoptose
 - « Synthetic lethality »: principe selon lequel l'inhibition concomitante de plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN entraîne l'apoptose
 - Les cellules BRCA mutées ont une recombinaison homologue déficiente et se basent sur le mécanisme de réparation médié par le PARP, donc si inhibition du PARP → mort cellulaire.

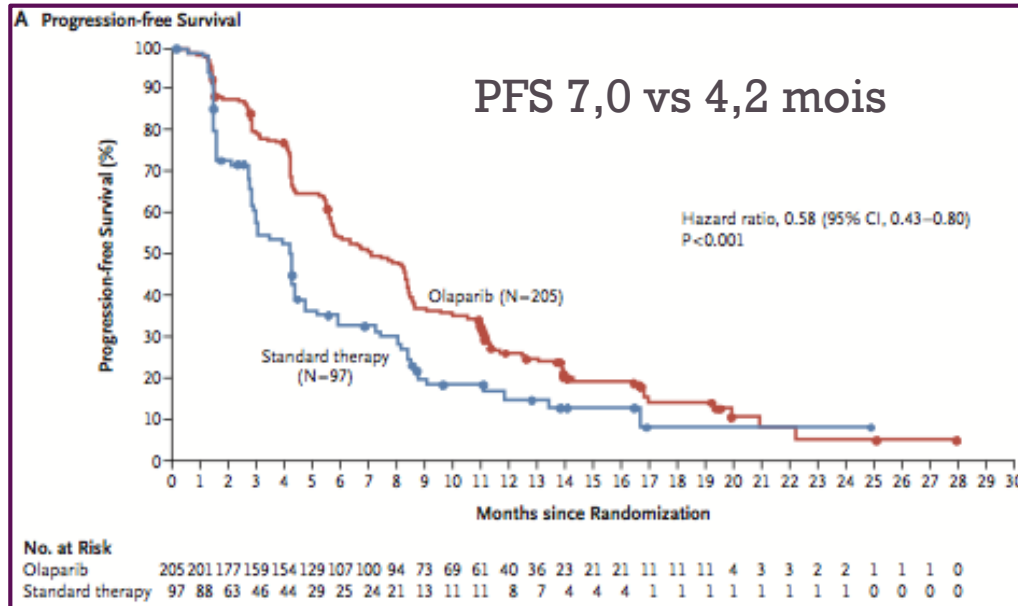
+ OlympiAD

- * Cancer du sein métastatique,
- * HER2-,
- * mutation BRCA 1 ou BRCA 2
- * < ou = 2 lignes de traitements
- * Si RH+, au moins 1 ligne de traitement avec hormonothérapie

Olaparib 300 mg BID

Chimiothérapie au choix de l'investigateur: capécitabine, vinorelbine, éribuline

+ OlympiAD – efficacité

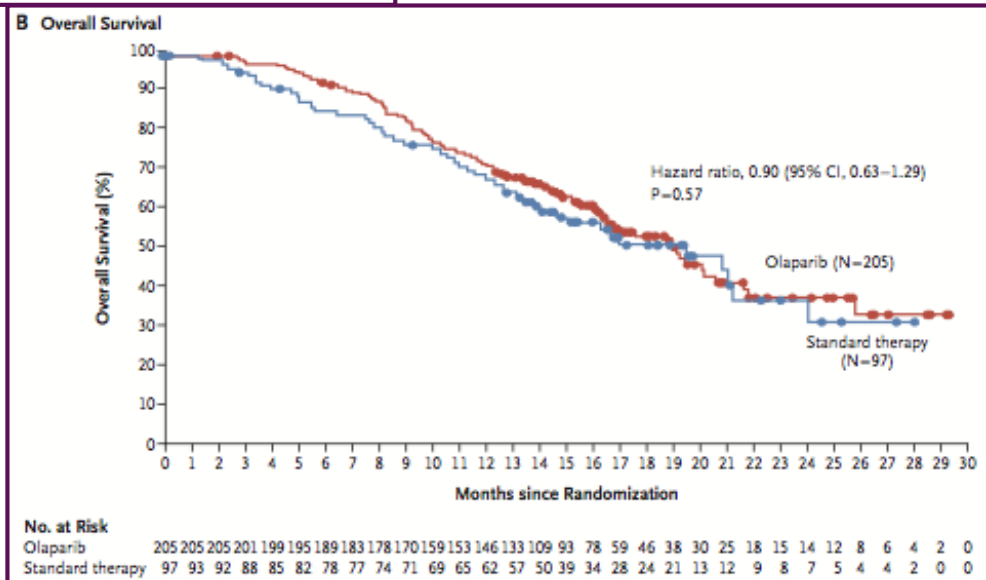


Taux de réponse

59,9% (52,0 – 67,4)

vs

28,8% (18,3 – 41,3)



+ OlympiAD – sécurité

- Plus d'effets secondaires de grade 3 dans le groupe standard
 - 36,6% vs 50,5%
- Avec l'olaparib:
 - Plus de nausées et vomissements
 - Grade 1 ou 2
 - Plus d'anémie (grade 3)
 - Moins de neutropénie
- **Moins de nécessité de réduction de dose et d'arrêt de traitement avec olaparib**

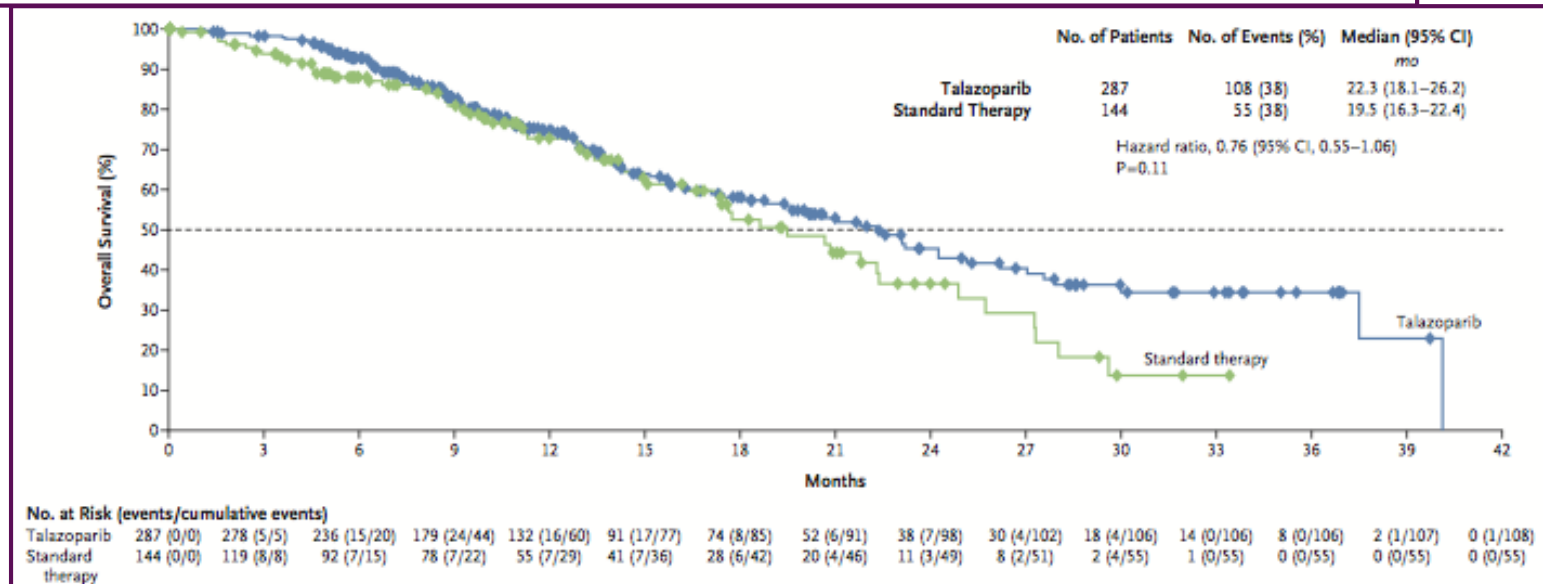
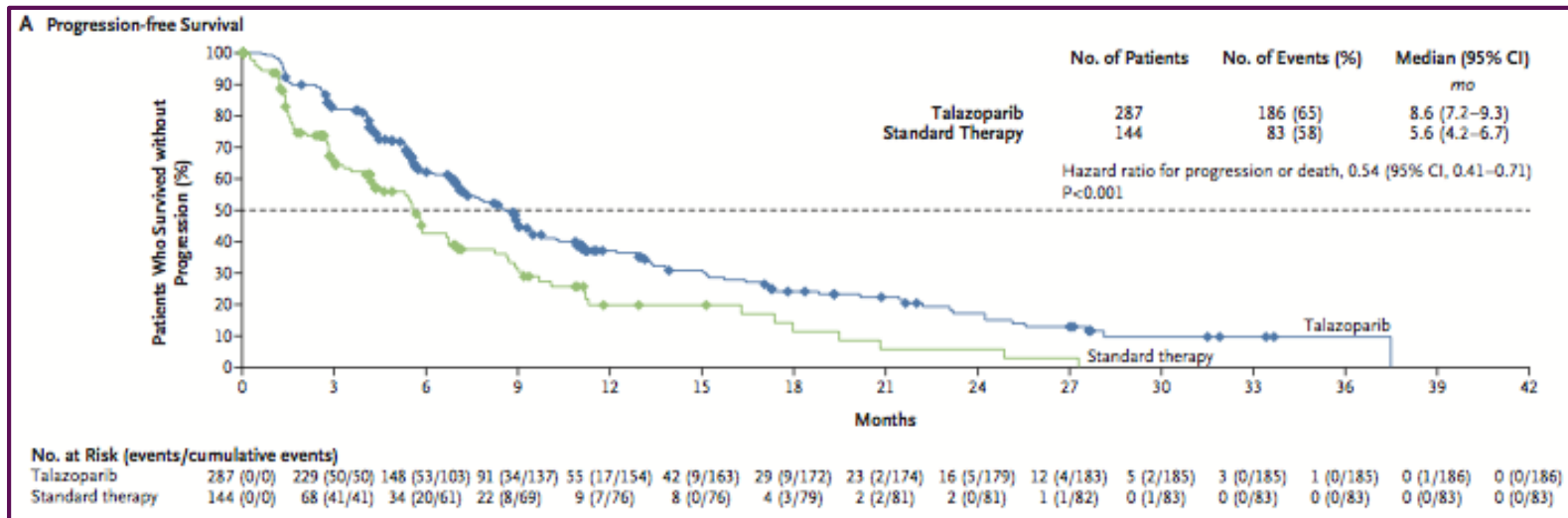
+ EMBRACA

* Cancer du sein
métastatique ou
localement avancé (non
opérable),
* mutation BRCA 1 ou
BRCA 2
* < ou = 3 lignes de
traitements

Talazoparib 1 mg DIE

Chimiothérapie au choix de
l'investigateur: capécitabine,
vinorelbine, éribuline,
gemcitabine

EMBRACA – efficacité



Taux de réponse: 62,6% (55,8 – 69,0) vs 27,2% (19,3 – 36,3)

+ EMBRACA – sécurité

- Plus d'effets secondaires hématologiques avec talazoparib
 - Vs chimiothérapie standard
- Effets secondaires les plus fréquents
 - Nausée, vomissement, diarrhée (autant que groupe contrôle)
- **Moins d'arrêt de traitement avec talazoparib**

+ Inhibiteurs PARP

- Importance de dépister les mutations BRCA en cancer du sein métastatique
- Olaparib et talazoparib en monothérapie associés à des survies sans progression > chimiothérapie standard
- Profil d'effets secondaires
 - Surtout hématologique avec talazoparib
 - Géré avec diminution de doses, retards...

Cancer du sein avancé/métastatique

Impassion130

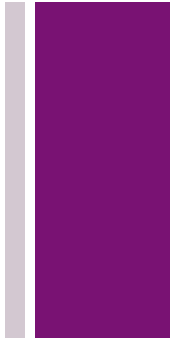
Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer

P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, A. Schneeweiss, C.H. Barrios, H. Iwata, V. Diéras, R. Hegg, S.-A. Im, G. Shaw Wright, V. Henschel, L. Molinero, S.Y. Chui, R. Funke, A. Husain, E.P. Winer, S. Loi, and L.A. Emens, for the IMpassion130 Trial Investigators*



IMpassion 130

- Cancer du sein triple négatif → moins bon pronostic
 - Survie globale médiane de 18 mois ou moins
- Traitement chimiothérapie en monothérapie
 - Taxanes ou anthracyclines
- Sous-groupe qui bénéficierait de l'immunothérapie?



+ IMpassion 130

* Cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé (non opérable),

* **Aucun traitement antérieur en maladie métastatique** (ok pour taxane en traitement curatif)

***PDL1 testé de manière prospective

Atézolizumab 840 mg IV J1 + J15
aux 28 jours

+

Nab-paclitaxel 100 mg/m² IV J1
+ J18 + J15 aux 28 jours

Placebo IV J1 + J15

+

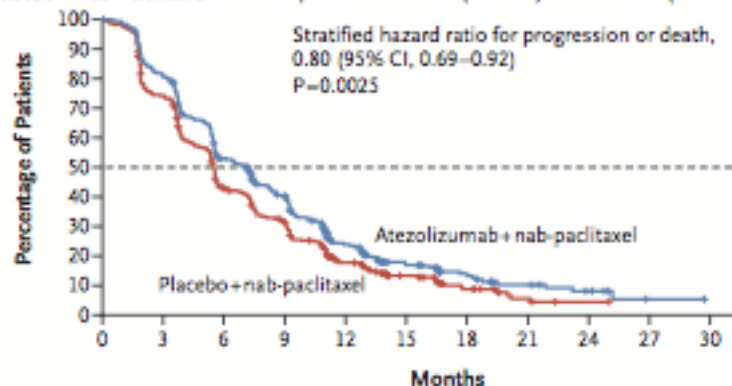
Nab-paclitaxel 100 mg/m² IV J1
+ J8 + J15 aux 28 jours

+ IMpassion 130 – Efficacité

A Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population

	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) mo	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI) %
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	358/451	7.2 (5.6–7.5)	23.7 (19.6–27.9)
Placebo+Nab-Paclitaxel	378/451	5.5 (5.3–5.6)	17.7 (14.0–21.4)

Stratified hazard ratio for progression or death,
0.80 (95% CI, 0.69–0.92)
P=0.0025



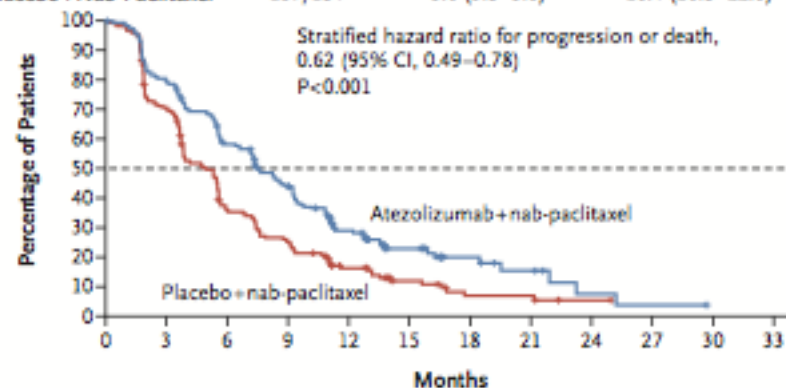
No. at Risk

Atezolizumab+ nab-paclitaxel	451	360	226	164	77	34	20	11	6	1	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	451	327	183	130	57	29	13	5	1	NE	NE

B Progression-free Survival in the PD-L1-Positive Subgroup

	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) mo	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI) %
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	138/185	7.5 (6.7–9.2)	29.1 (22.2–36.1)
Placebo+Nab-Paclitaxel	157/184	5.0 (3.8–5.6)	16.4 (10.8–22.0)

Stratified hazard ratio for progression or death,
0.62 (95% CI, 0.49–0.78)
P<0.001

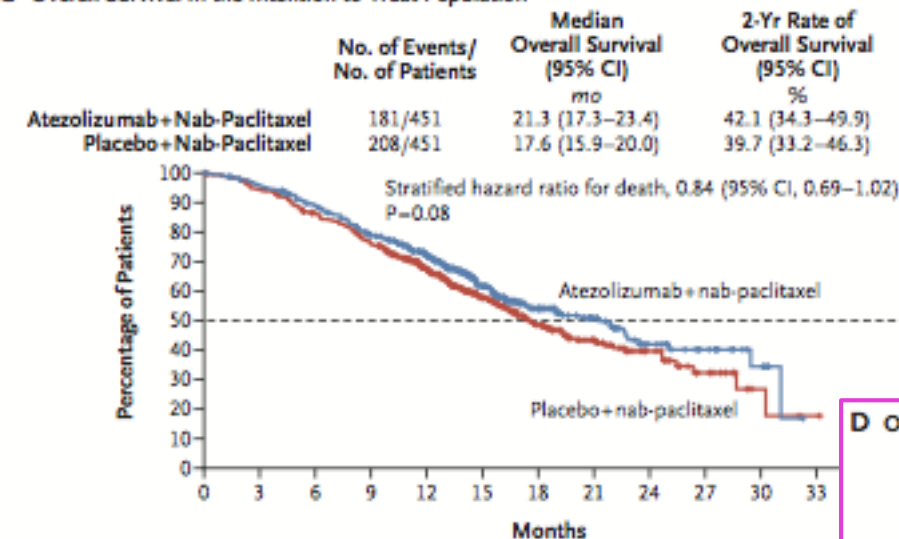


No. at Risk

Atezolizumab+ nab-paclitaxel	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE

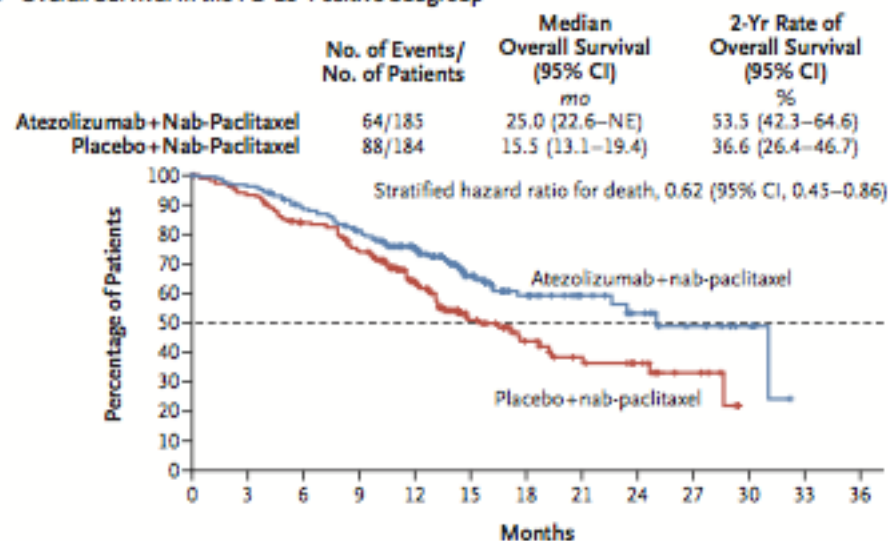
+ IMpassion 130 – Efficacité

C Overall Survival in the Intention-to-Treat Population



No. at Risk												
Atezolizumab+ nab-paclitaxel	451	426	389	337	271	146	82	48	26	15	6	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	451	419	375	328	246	145	89	52	27	12	3	1

D Overall Survival in the PD-L1-Positive Subgroup



No. at Risk												
Atezolizumab+ nab-paclitaxel	185	177	160	142	113	61	36	22	15	9	5	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	184	170	147	129	89	44	27	19	13	6	NE	NE

+ IMpassion 130 – Efficacité

	Atézolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel	P- value
Taux de réponse	56,0%	45,9%	0,002
Taux de réponse – PDL1+	58,9%	42,6%	0,002
Réponse complète	7,1%	1,6%	-
Réponse complète – PDL1+	10,3%	1,1%	-
Durée médiane de réponse	7,4 mois	5,6 mois	-
Durée médiane de réponse – PDL1 +	8,5 mois	5,5 mois	-

+ IMpassion 130 – Sécurité

- Tous grades confondus: 99,3% vs 97,9%
- Grade 3-4: 48,7% vs 42,2%
- Effets secondaires les plus fréquents dans les deux groupes
 - Neutropénie
 - Anémie
 - Fatigue
 - Neuropathies périphériques
- Plus de neuropathies dans le groupe atézolizumab
 - Relié à une durée de traitement plus longue
- Plus d'hypothyroïdie
- Effets secondaires menant à l'arrêt du traitement
 - 15,9% vs 8,2%

+ IMpassion 130 – Conclusions

- Première étude de phase III à prouver un bénéfice de l'immunothérapie
 - Sous-groupe particulier: triple négatif
- Bénéfice plus important dans le groupe PDL1 %
- Choix de l'agent de chimiothérapie
 - Applicabilité au Québec?
 - Programme d'accès mais...
- Profil attendu d'effets secondaires
- Approuvé FDA en mars 2019

+ Messages-clés

- Chimiothérapie dose-dense si patiente peut le tolérer
- RH+/HER2-: oncotype
- Triple négatif: Xeloda en adjuvant
- HER2+
 - **À risque:** Pertuzumab en adjuvant
 - **Maladie résiduelle:** Trastuzumab-emtansine en adjuvant
 - Nératinib post-trastuzumab
- Maladie métastatique RH+/HER2- : Inhibiteurs CDK4/6
- Maladie métastatique BRCA muté: Inhibiteurs PARP
- Maladie métastatique triple négatif: Immunothérapie



Questions/Commentaires??