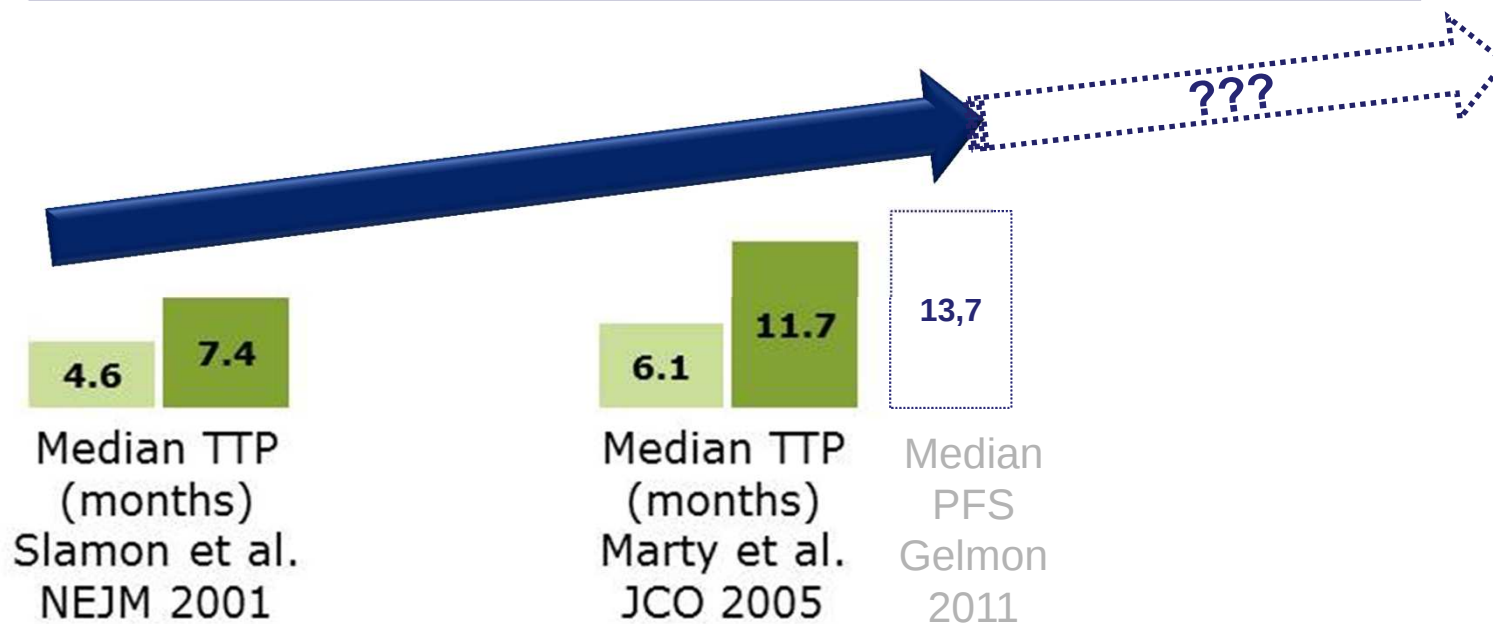
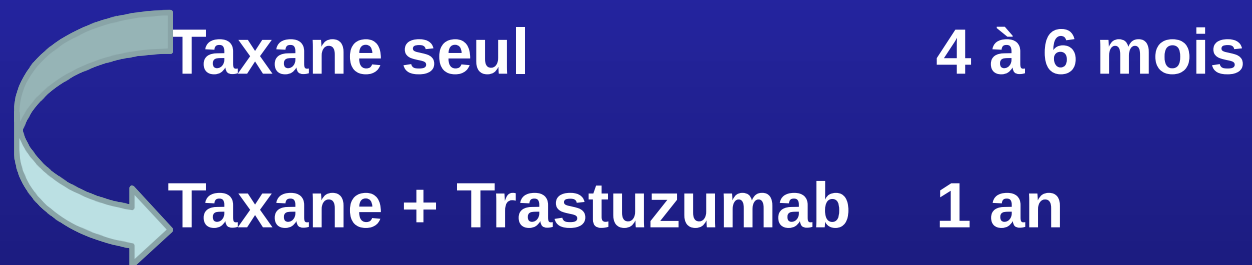




Cancer du sein métastatique HER2+: stratégie thérapeutique



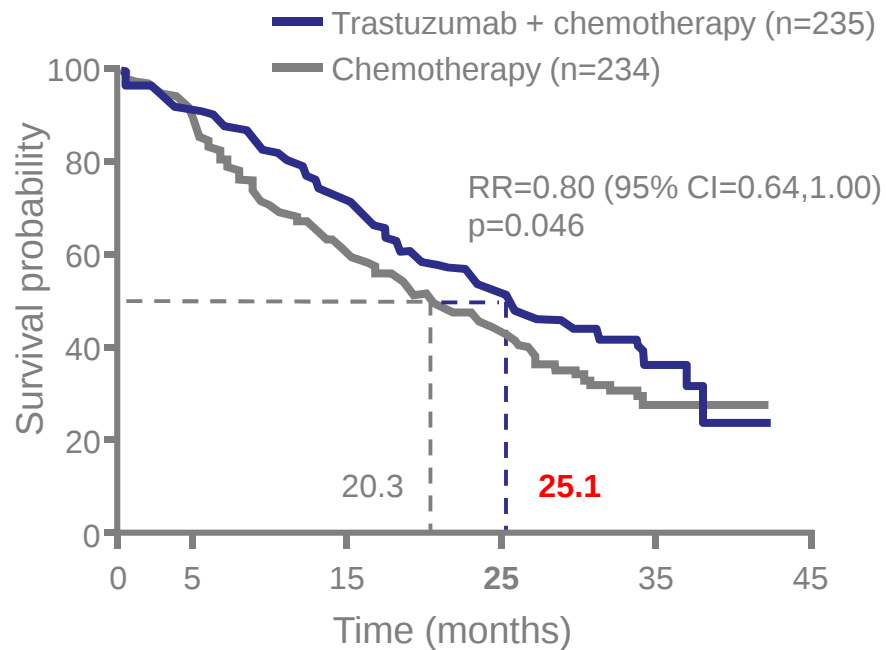
- Chemotherapy
- Trastuzumab + chemotherapy
- Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy

MBC, metastatic breast cancer; PFS, progression-free survival;
TTP, time to progression

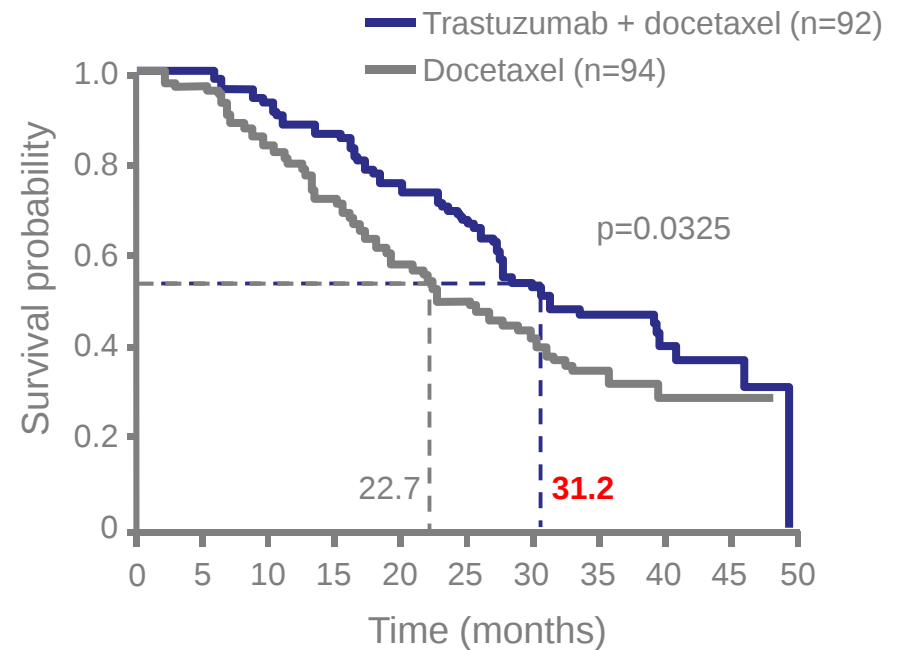
d'après Nadia Harbeck, ESMO 2012

Taxane + Herceptin Amélioration de la survie globale

H0648g¹
Slamon 2001



M77001
Marty 2005



“Post-trastuzumab era”

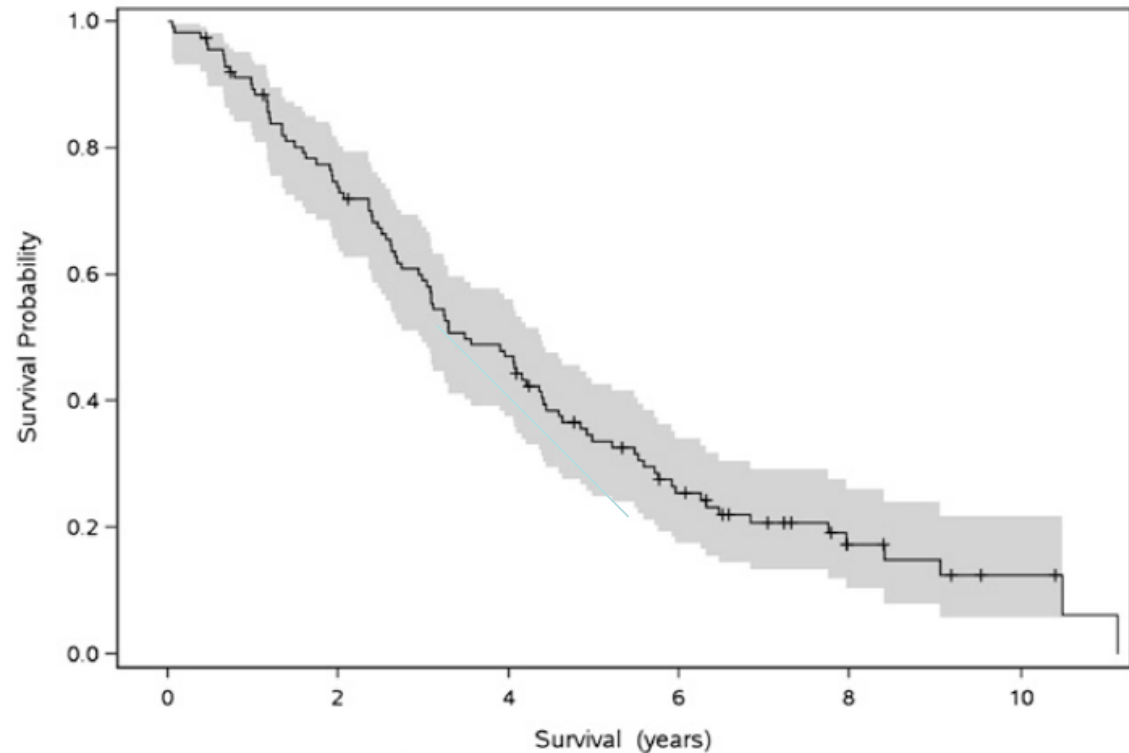
Dana Farber Institute
Olson Breast 2012

113 ptes traitées pour cancer du sein métastatique de 1999 à 2005
11 ptes ont reçu trastuzumab en (néo)adjuvant

Med survie globale: 3,5 ans (foie/poumon: 3,2 mois, CNS: 1,9mois)

Durée de chaque ligne de traitement: 5,2 à 7,2 mois

55% des patientes ont développé des métastases cérébrales



Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome

Lobbezoo Breast Cancer Res Treat (2013) 141:507–514

815 ptes (2007-09)

11% RH+HER2+

66% RH+HER2-

8% RH-HER2+

15% TN

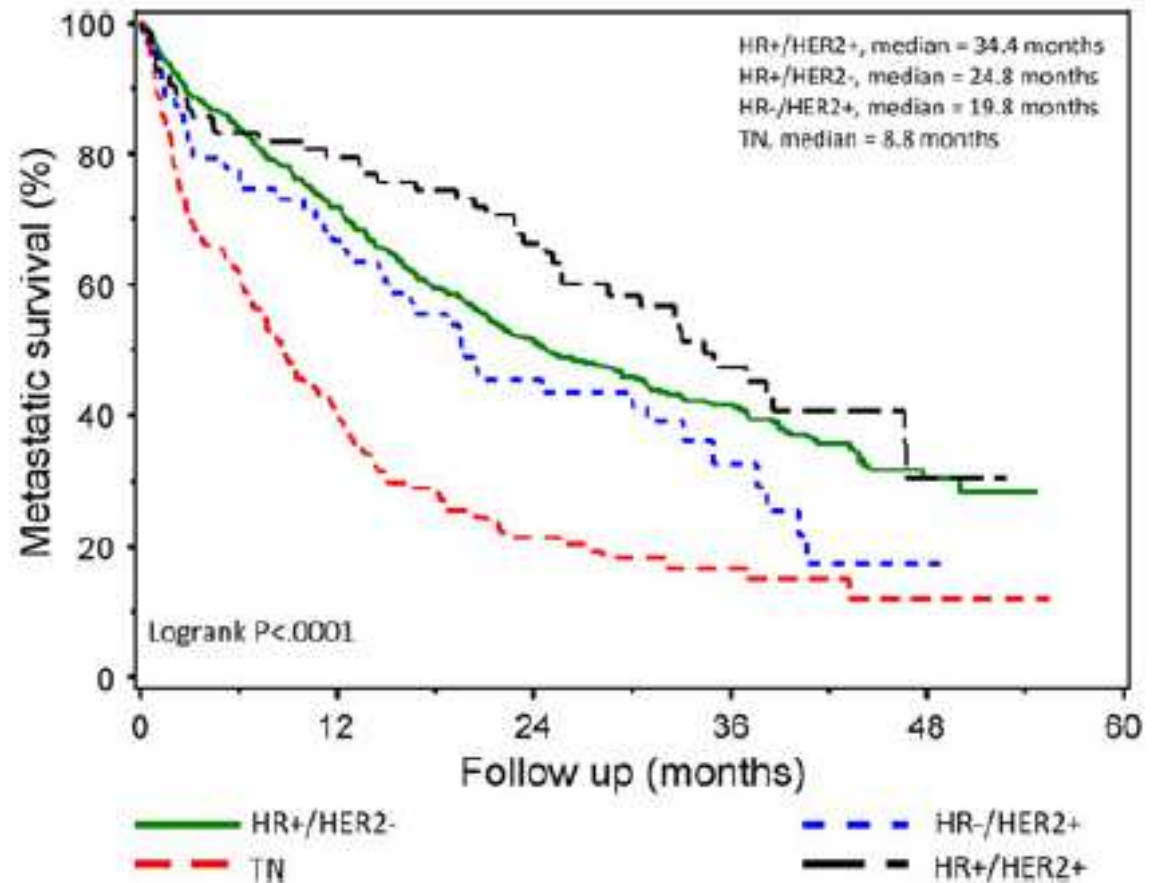
Survie globale

RH+HER2+: 34,4 mois

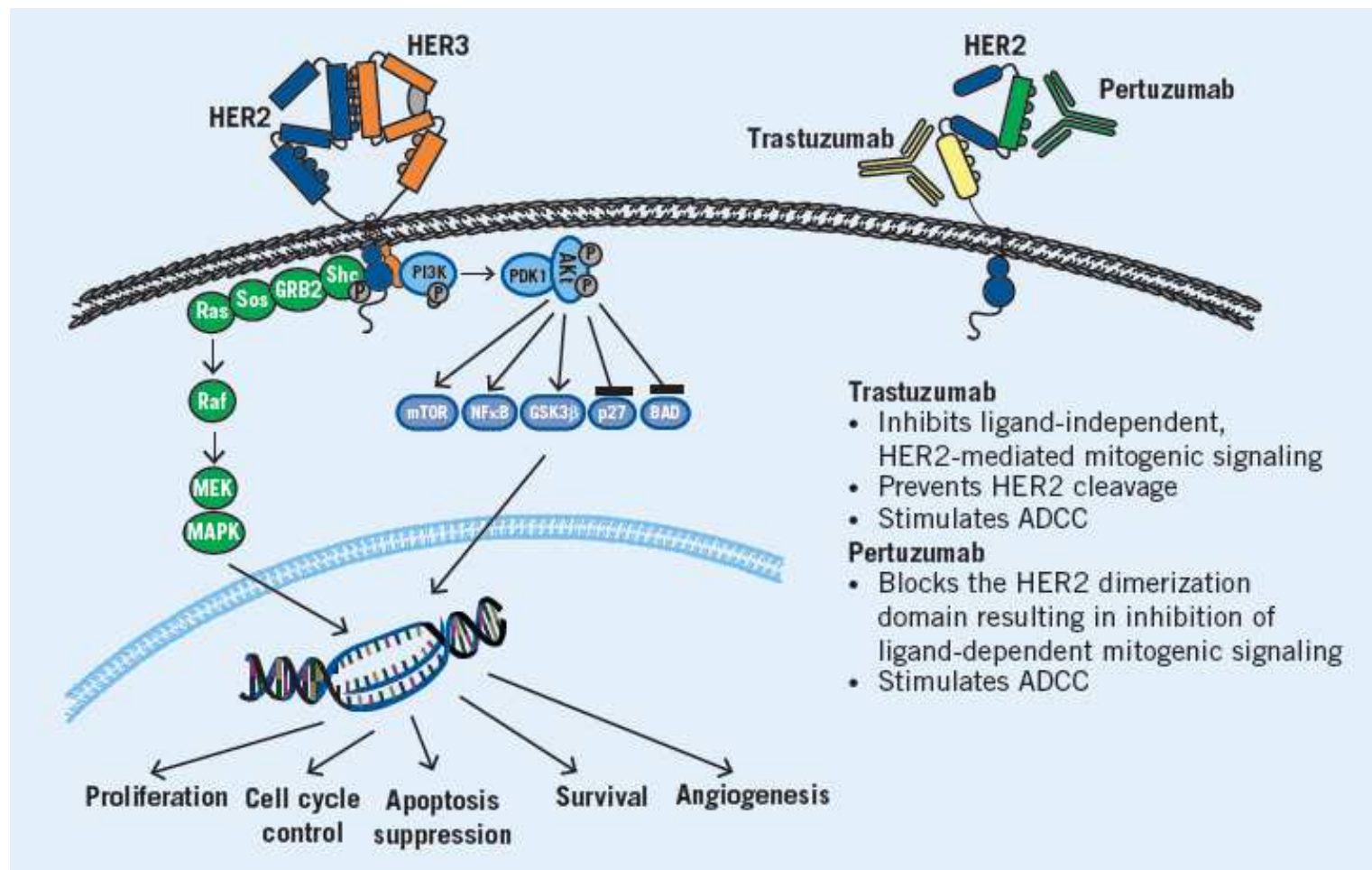
RH+HER2-: 24,8 mois

RH-HER2+: 19,8 mois

TN: 8,8 mois



Double blocage Trastuzumab-Pertuzumab



CLEOPATRA: 1ère ligne métastatique

- 808 patientes
- rechute > 1an après adjuv.
- 10% ont reçu Herceptin

R

1:1

Docetaxel*
≥6 cycles recommandés

Trastuzumab + Pertuzumab

PD

Trastuzumab + placebo

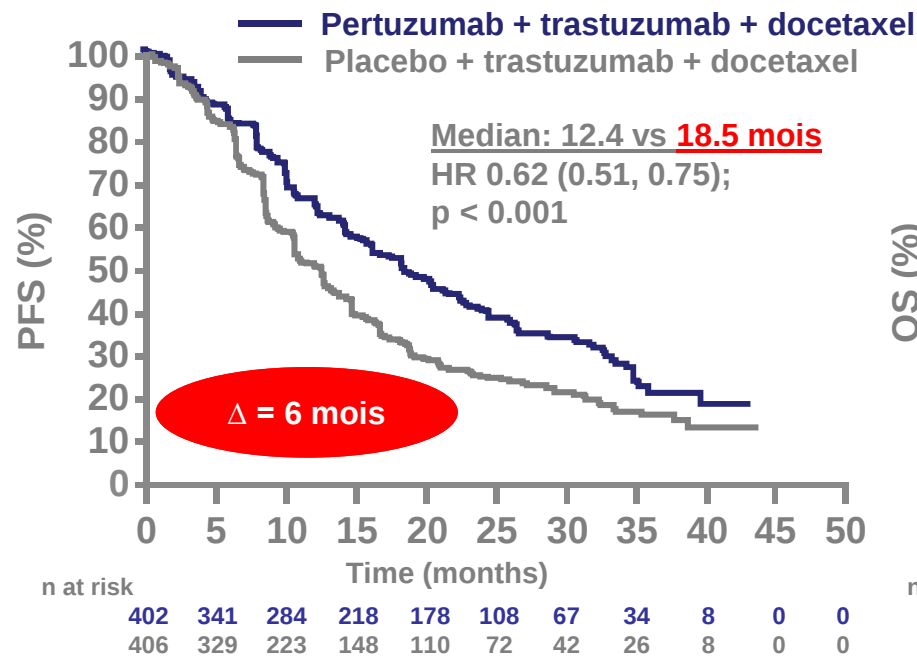
PD

Docetaxel*
≥6 cycles recommandés

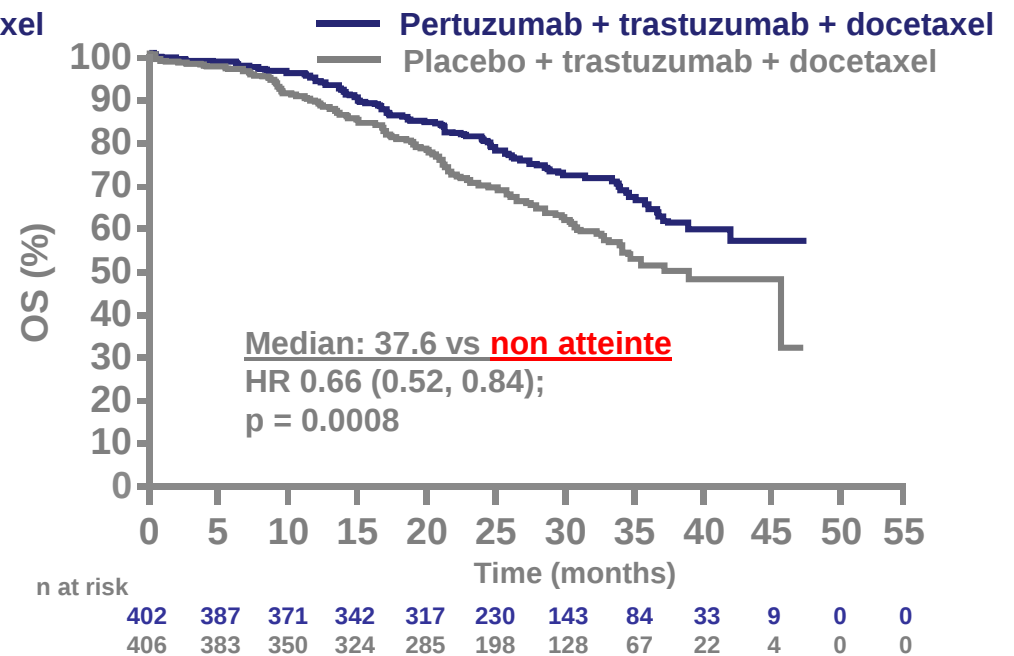
Objectif principal = PFS
(revue indépendante)

CLEOPATRA

PFS



OS

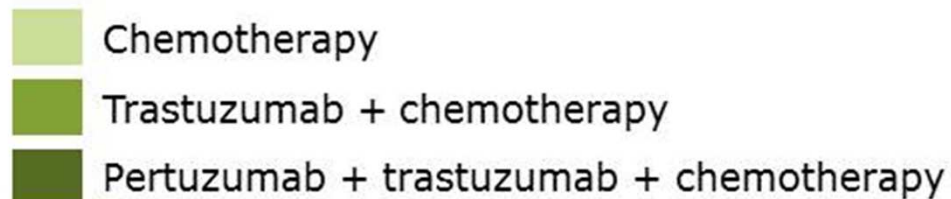
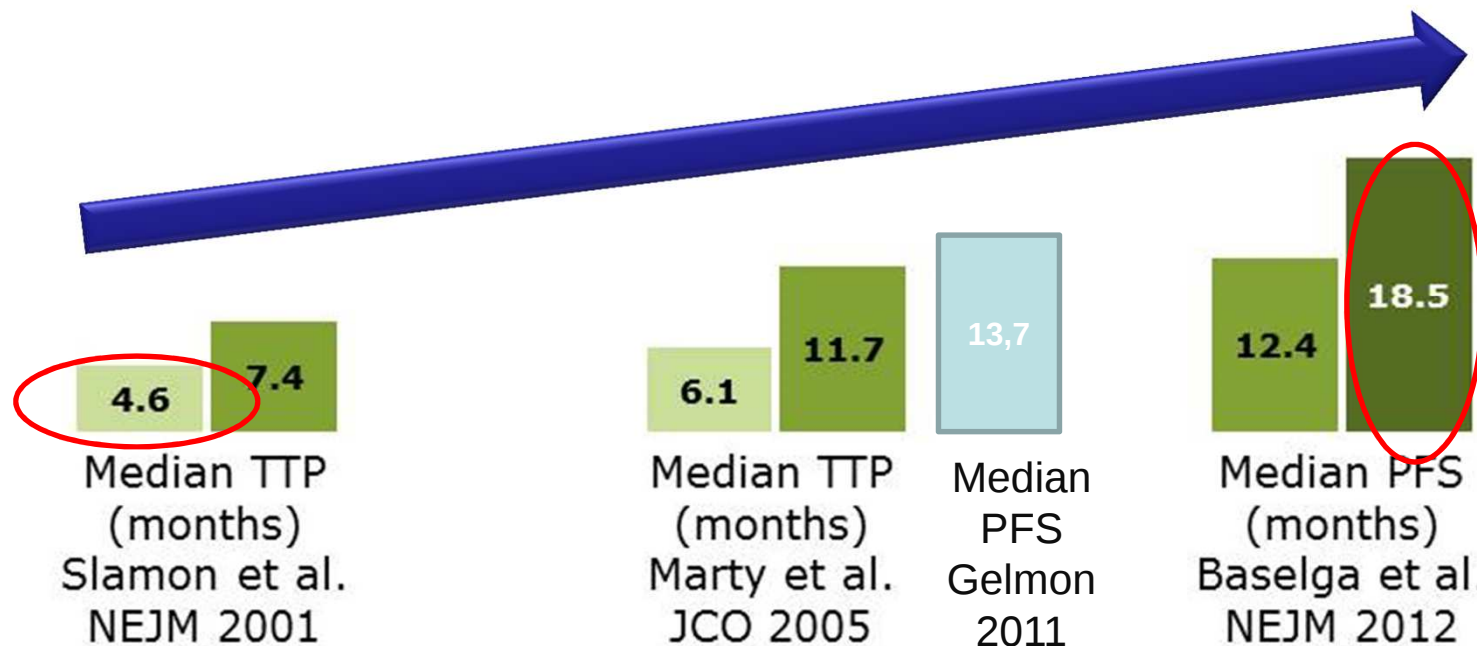


Baselga J, et al. *N Engl J Med* 2012; **366**:109–119.
 Swain SM et al. *Lancet Oncol* 2013; **14**:461–471;

Effets indésirable gr3-4 n (%)	Placebo + trastu + docétaxel (n = 397)	Pertuzumab + trastu + docétaxel (n = 407)
Neutropénie	182 (45,8)	199 (48,9)
Neutropénie fébrile	30 (7,6)	56 (13,8)
Leucopénie	58 (14,6)	50 (12,3)
Diarrhée	20 (5,0)	32 (7,9)

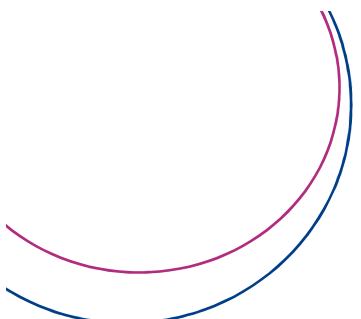
Evènements cardiaques	Placebo + trastuzumab + docétaxel (n = 397)	Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel (n = 407)
DSVG* symptomatique évaluée par l'investigateur	1,8 %	1,0 %
DSVG* symptomatique revue indépendant e	1,0 %	1,0 %
Réduction de la FEVG < 50 % et d'un pourcentage ≥ 10 points depuis l'inclusion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

1^{ère} ligne métastatique



MBC, metastatic breast cancer; PFS, progression-free survival;
TTP, time to progression

d'après Nadia Harbeck, ESMO 2012



AMM Perjeta®

➔ « Perjeta est indiqué

- dans le traitement du cancer du sein HER2 + métastatique ou localement récidivant

- en 1^{ère} ligne

“n’ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique”

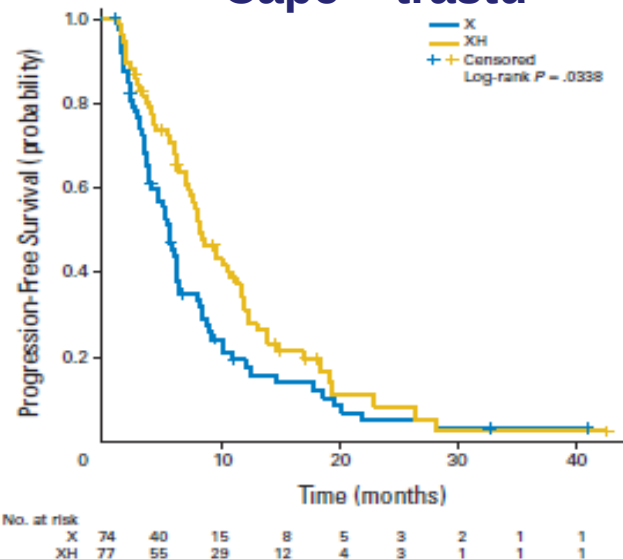
- en association au trastuzumab et au docétaxel



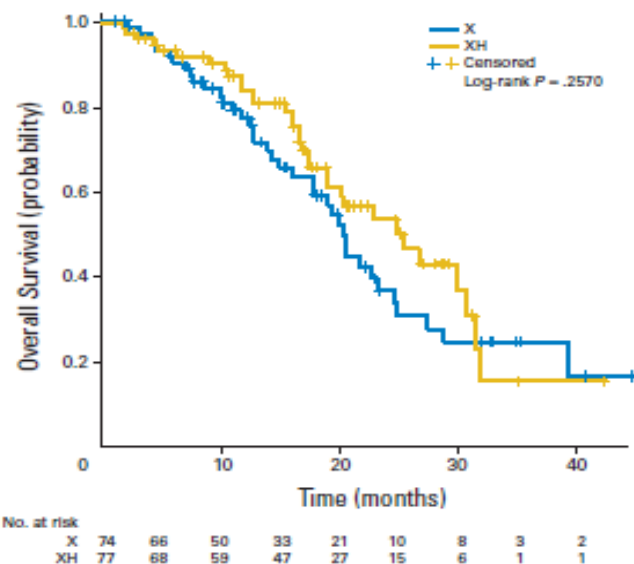
2^{ème} ligne: bénéfice à poursuivre la thérapie ciblée (“dépendance”)

A

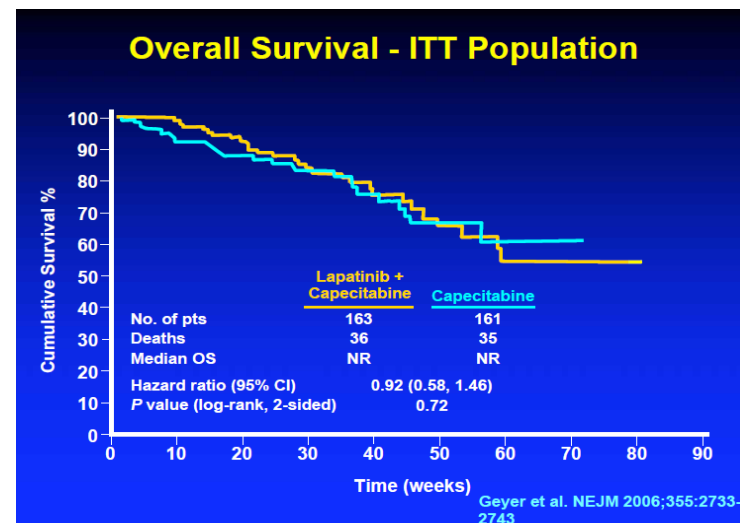
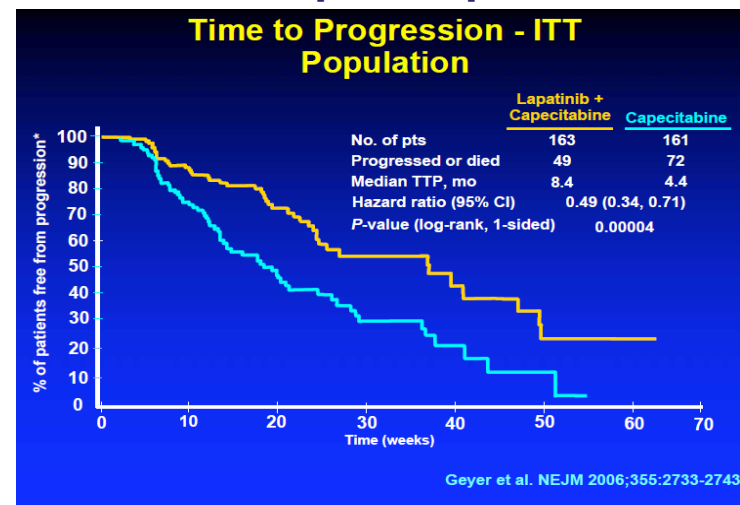
Capé + trastu



B

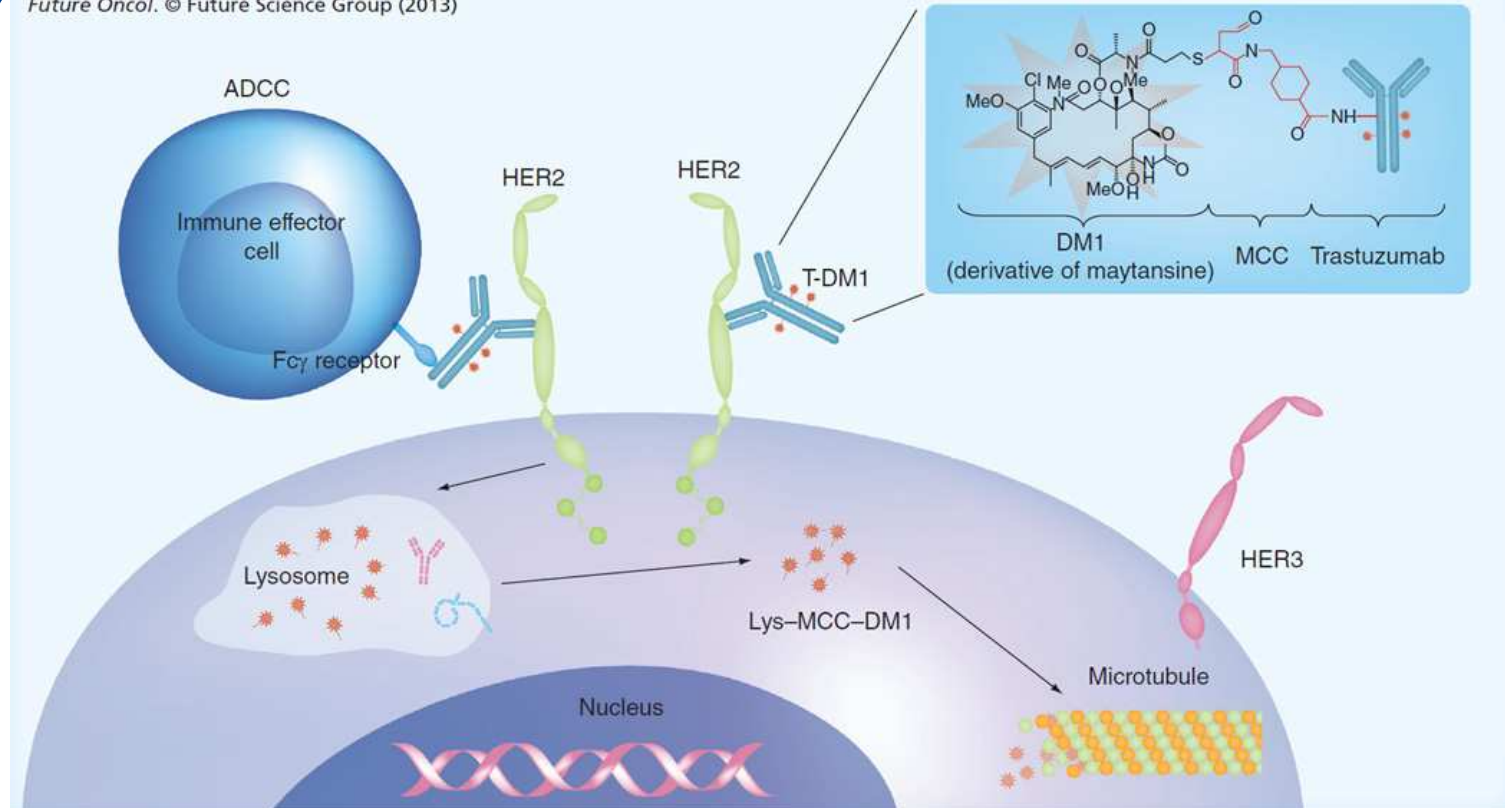


Capé + lapa



Anticorps conjugué : T-DM1 (Kadcyla®)

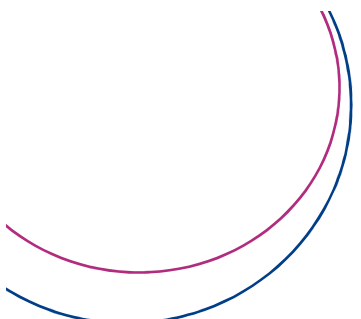
Future Oncol. © Future Science Group (2013)



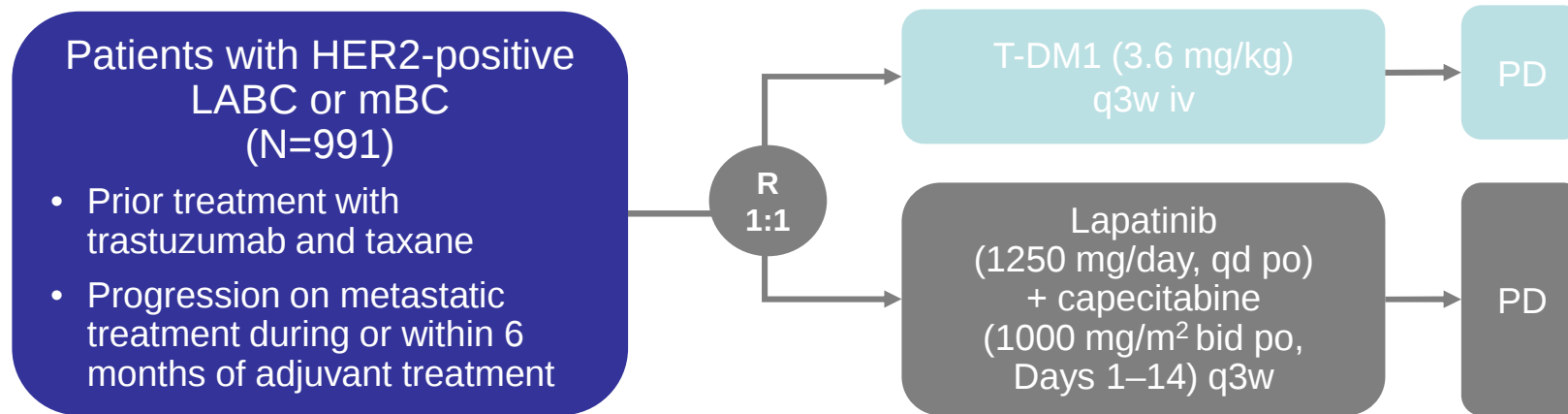
ESMO 2011: en 1^{ère} ligne, phase 2 randomisée

T-DM1 > Docetaxel + trastuzumab (PFS = 14,2 vs 9,2 mois)

→ étude de phase 3 EMILIA



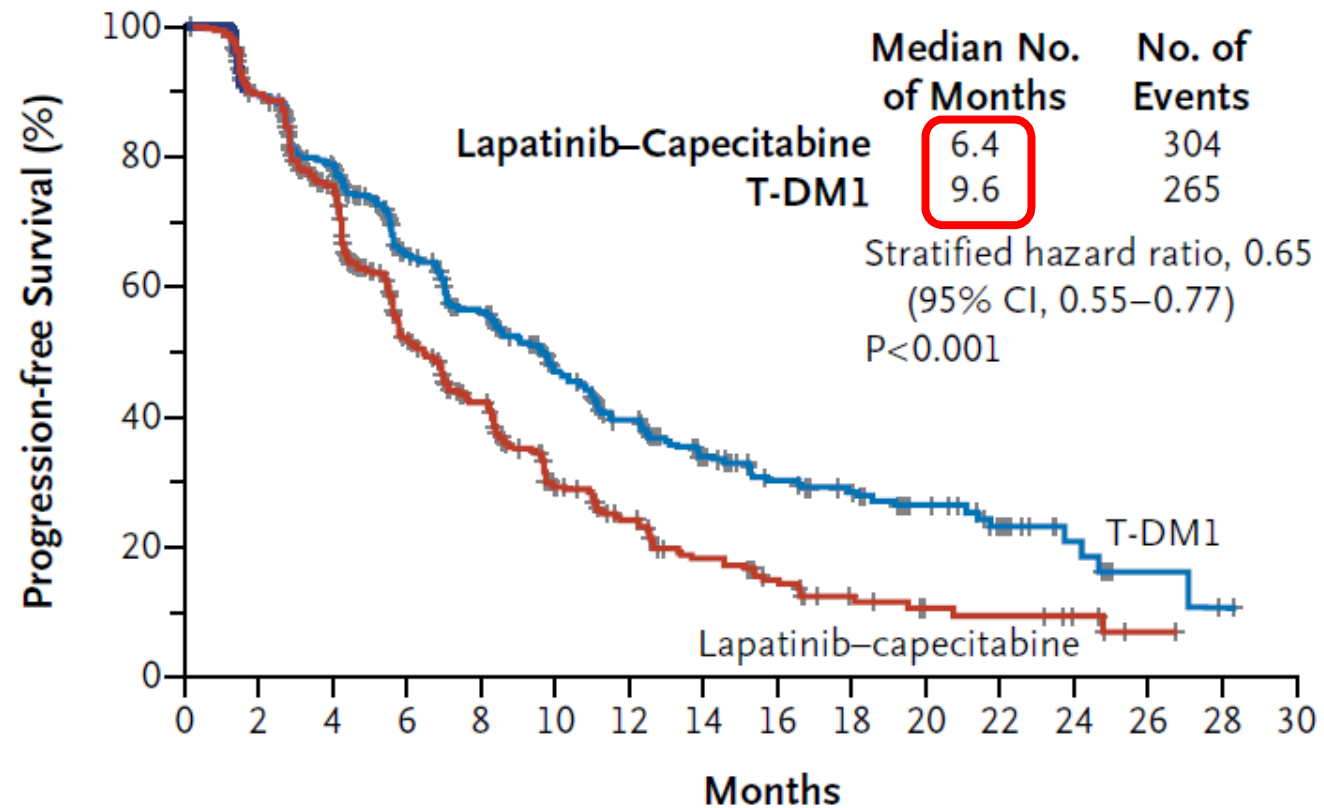
EMILIA: Phase III T-DM1 versus lapatinib plus capecitabine



➔ objectifs

🔴 Primary: PFS, OS & safety

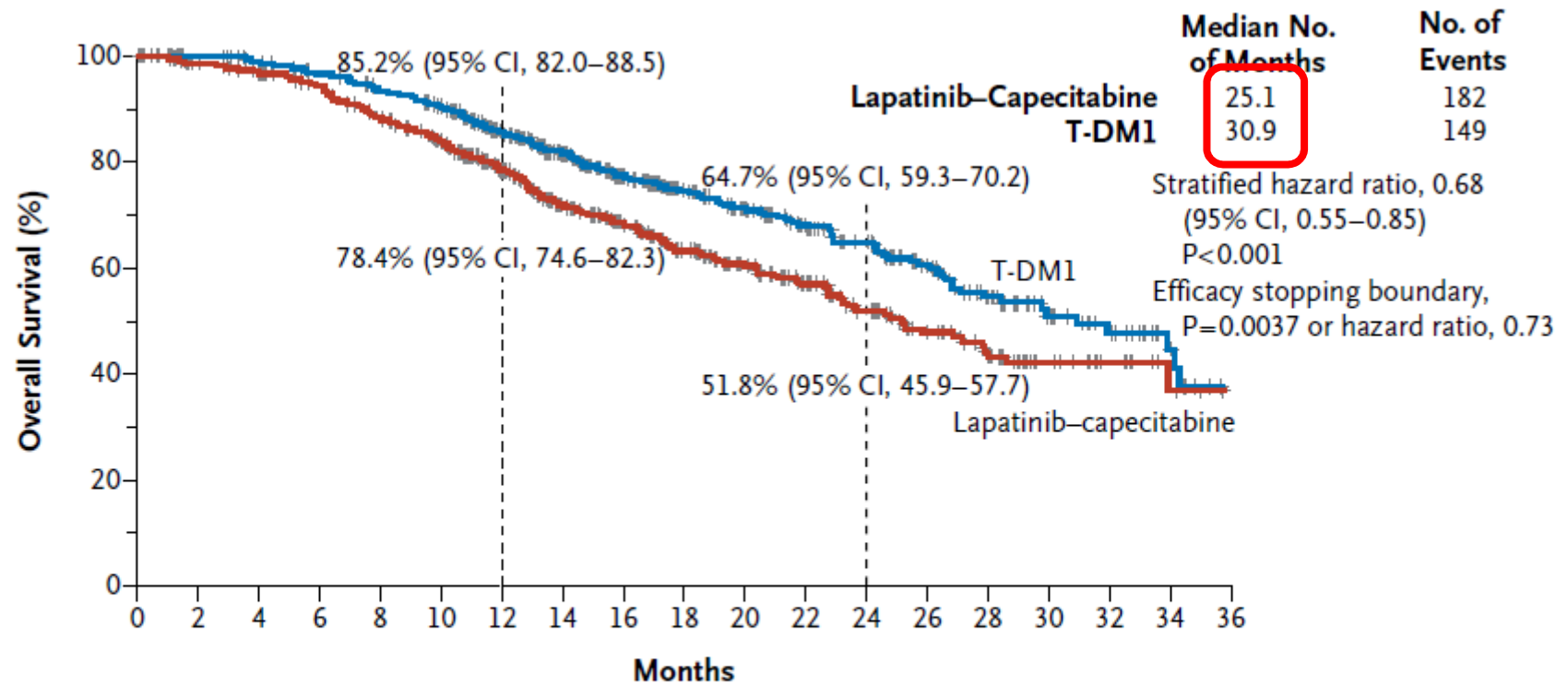
Survie sans progression



No. at Risk

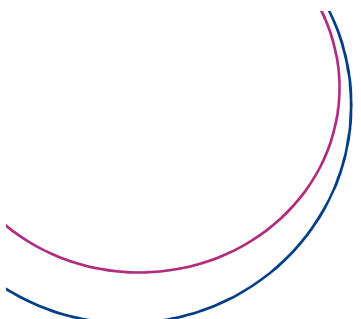
Lapatinib-capecitabine	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

Survie globale



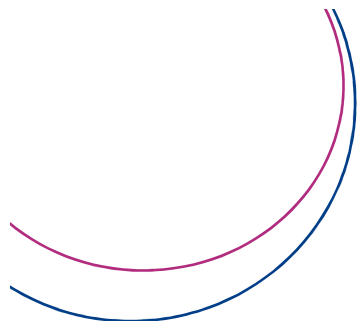
No. at Risk

Lapatinib-capecitabine	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5



AMM Kadcyła

- ➔ « **KADCYLA, en monothérapie, est indiqué**
- pour le cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable
 - ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane
 - Les patients doivent :
 - avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique
 - ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.»



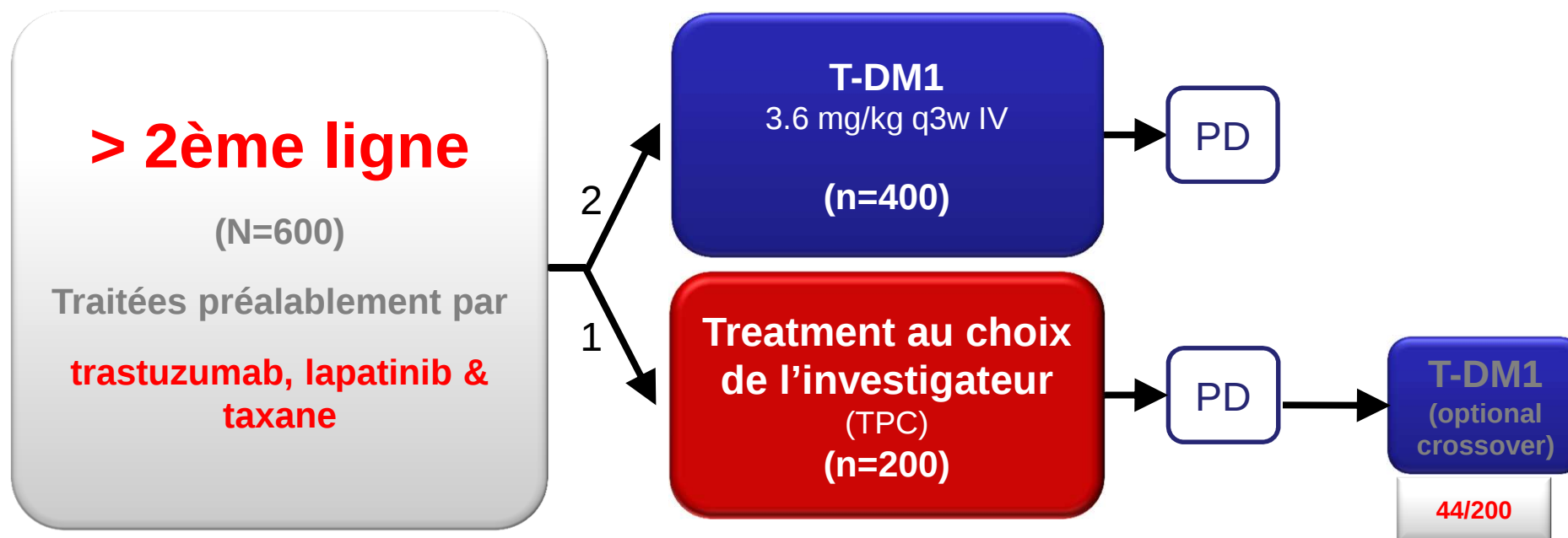
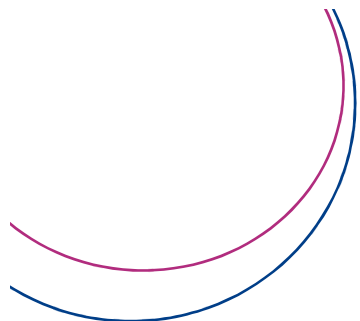
$\geq$ 3^{ème} ligne

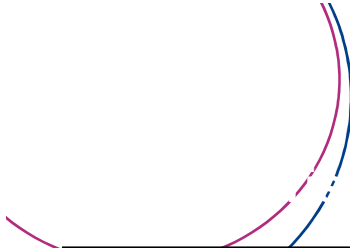
➔ **Pas de standard**

➔ **Place du T-DM1 ?**

➔ **Données de**

TH³RESA
B025734 • TDM4997g



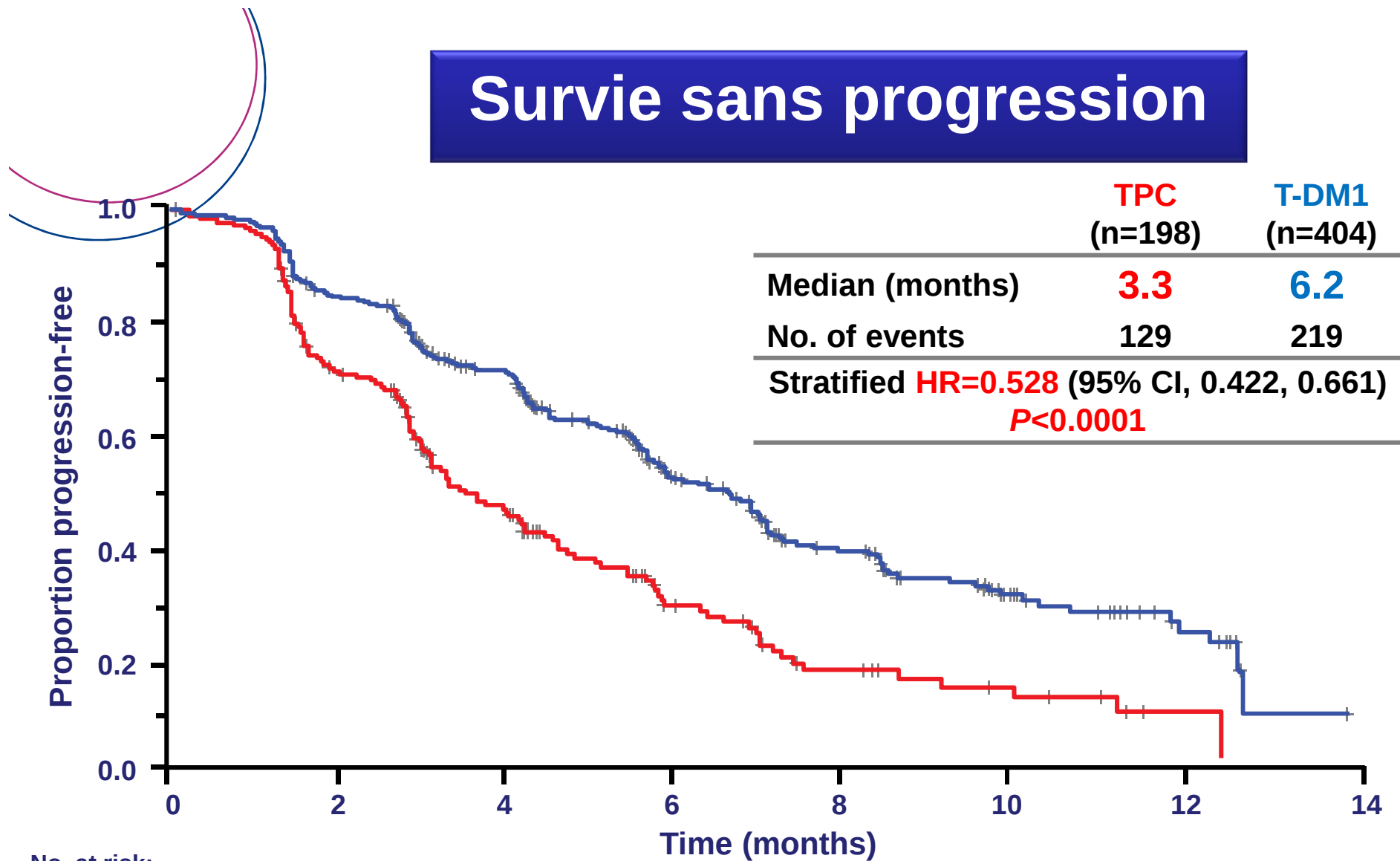


	TPC (n=198)	T-DM1 (n=404)
Visceral involvement, %	75.8	74.8
Number of prior regimens for MBC	4 (1–19)	4 (1–14)

**TPC
(n=184)**

Combination with HER2-directed agent, %	83.2
Chemotherapy ^b + trastuzumab	68.5
Lapatinib + trastuzumab	10.3
Hormonal therapy + trastuzumab	1.6
Chemotherapy ^b + lapatinib	2.7
Single-agent chemotherapy,^b %	16.8

Survie sans progression



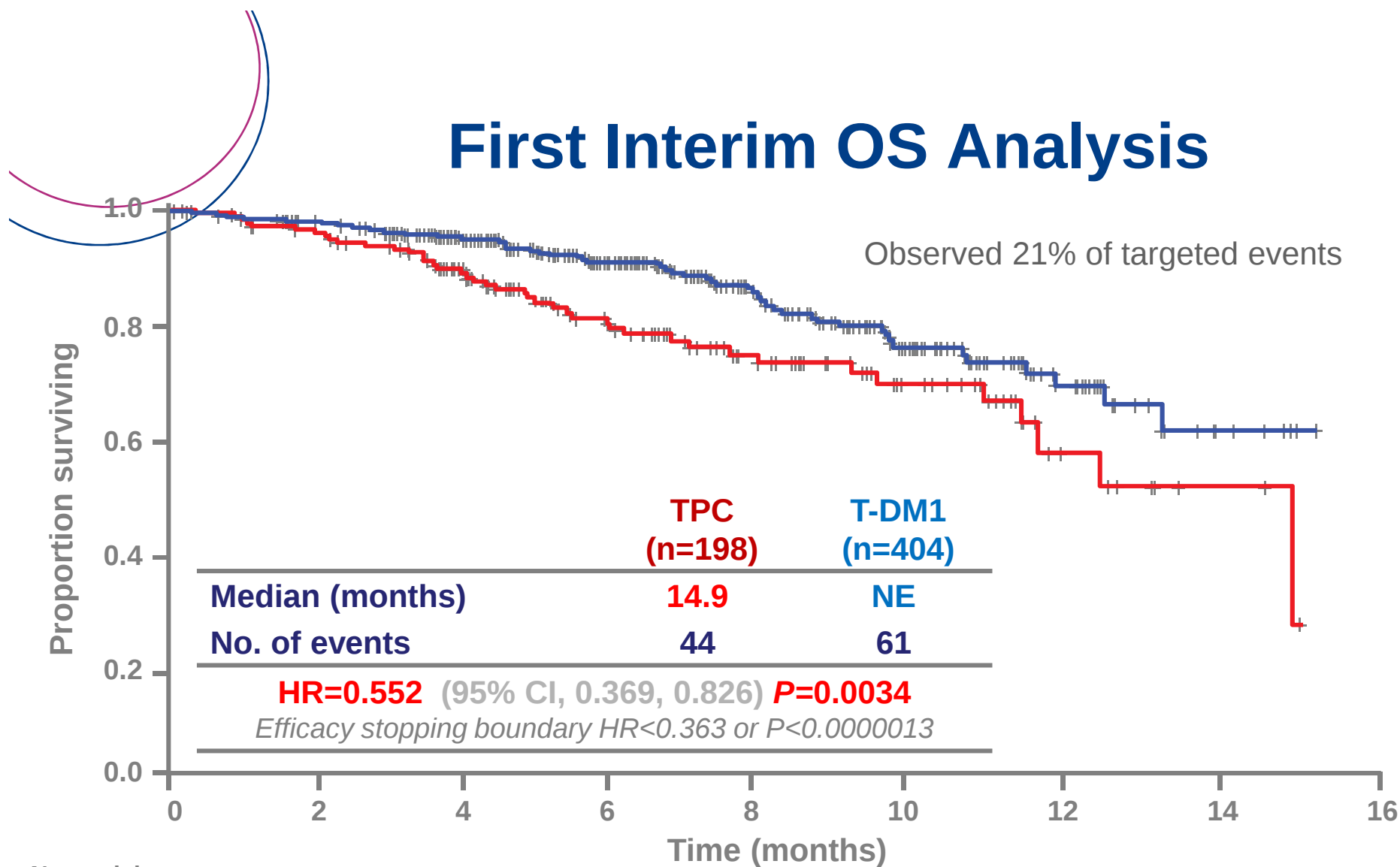
No. at risk:

TPC	198	120	62	28	13	6	1	0
T-DM1	404	334	241	114	66	27	12	0



Median follow-up: TPC, 6.5 months; T-DM1, 7.2 months.
Unstratified HR=0.521 (*P*<0.0001).

First Interim OS Analysis



No. at risk:

TPC	198	169	125	80	51	30	9	3	0
T-DM1	404	381	316	207	127	65	30	7	0



44 patients in the TPC arm received crossover T-DM1 treatment after documented progression.
Unstratified HR=0.57 ($P=0.004$).

Grade ≥ 3 AEs with incidence $\geq 2\%$ in either arm

	TPC (n=184)		T-DM1 (n=403)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Nonhematologic AEs, %				
Diarrhea	21.7	4.3	9.9	0.7
Abdominal pain	12.5	2.7	6.5	1.2
AST increased	5.4	2.2	8.4	2.2
Fatigue	25.0	2.2	27.0	2.0
Asthenia	15.8	2.2	15.6	1.0
Cellulitis	3.3	2.2	1.2	0.5
Pulmonary embolism	2.2	2.2	0.5	0.5
Dyspnea	9.2	1.6	9.9	2.0
Hematologic AEs, %				
Neutropenia	21.7	15.8	5.5	2.5
Febrile neutropenia	3.8	3.8	0.2	0.2
Anemia	10.3	2.7	8.9	2.7
Leukopenia	6.0	2.7	0.7	0.2
Thrombocytopenia	3.3	1.6	15.1	4.7

Stratégie thérapeutique

1^{ère} ligne

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel
- Trastuzumab + Taxane
- Anti-aromatase + trastuzumab ou lapatinib si RH+

2^{ème} ligne

- T-DM1 (3^{ème} trim 2014)
- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + CT
- Anti-aromatase + trastuzumab ou lapatinib si RH+

≥ 3^{ème} ligne

- T-DM1
- Trastuzumab + CT
- Trastu + lapatinib si RH nég
- Anti-aromatase + trastuzumab ou lapatinib si RH+

après le T-DM1 ?

Annals of Oncology 23: 93–97, 2012
doi:10.1093/annonc/mdr061
Published online 29 April 2011

Responses to subsequent anti-HER2 therapy after treatment with trastuzumab-DM1 in women with HER2-positive metastatic breast cancer

E. M. Olson¹, N. U. Lin¹, P. J. DiPiro², J. S. Najita³, I. E. Krop¹, E. P. Winer¹ & H. J. Burstein^{1*}

15 ptes pré-traitées (dernière ligne = T-DM1)

Nbre lignes de traitement: 7 (3-14)

Nbre lignes avec anti-HER2: 4 (2-11)

% réponse objective après T-DM1: 33%

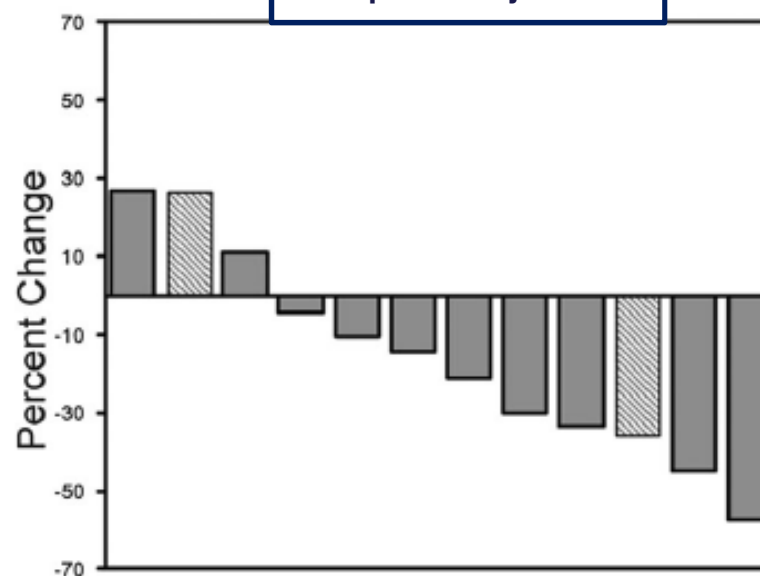
5/15 (4/12 avec trastuzumab/lapatinib)

Durée médiane de réponse

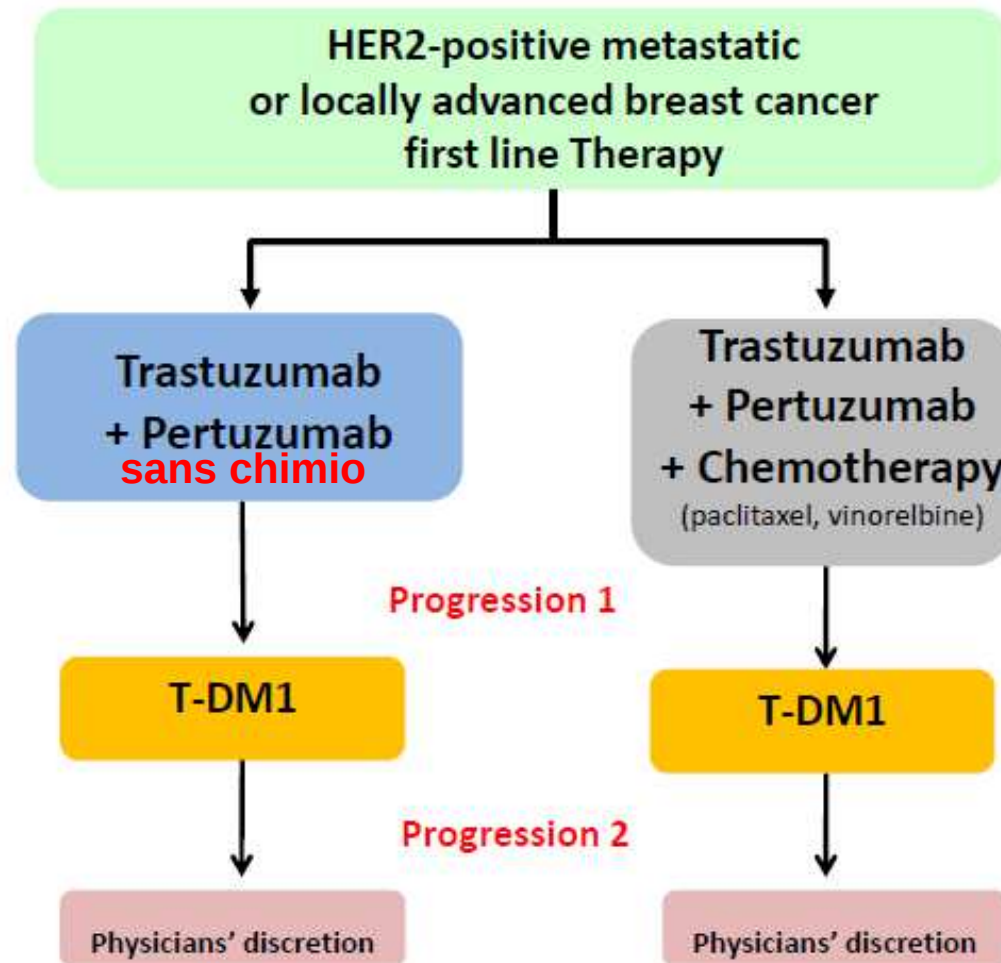
5,5 mois en 1^{ère} ligne post T-DM1

6,4 mois en 2^{ème} ligne post T-DM1

Réponse objective



une désescalade est-elle possible ? étude PERNETTA





American Society of Clinical Oncology
Making a world of difference in cancer care

➔ *“Embarrassment of Riches: Optimal Selection and Sequencing of New Therapies for HER-Positive Metastatic Breast Cancer”*

Shanu MODI (Mon, Jun 2 3:00 PM - 4:15 PM N Hall B1)

MARIANNE:

Cancers du sein HER2-positifs
(confirmation centralisée)
localement avancés ou
métastatiques (1L)
N = 1092

R

Arm A: trastuzumab + taxane

Arm B: trastuzumab emtansine + pertuzumab

Arm C: trastuzumab emtansine + placebo

1^{ère} ligne

VELVET

- Etude multicentrique de phase II en ouvert évaluant l'association pertuzumab, trastuzumab et la vinorelbine en 1^{ère} ligne de traitement chez les patientes avec un cancer du sein métastatique HER2+

1L cancer du sein
métastatique
HER2+
(n = 210)

Cohort 1
Sequential
administration of
pertuzumab -
trastuzumab
+ vinorelbine
(n=105)

Cohort 2
Administration of
pertuzumab -
trastuzumab (single
infusion bag)
+ vinorelbine
(n105)

PERTAIN

- Etude de phase II randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant "PERTuzumab and T rastuzumab plus an Aromatase Inhibitor* in patients with hormone receptor- and HER2-positive metastatic breast cancer"

Bras expérimental

Pertuzumab + trastuzumab

+

AI

ou

Docétaxel ou paclitaxel
(jusqu'à 18 semaines)

AI (après la phase d'induction de chimiothérapie)

Bras contrôle

Trastuzumab

+

AI

ou

Docétaxel ou paclitaxel
(jusqu'à 18 semaines)

AI (après la phase d'induction de chimiothérapie)

Patients avec cancer du
sein localement avancé
ou métastatique RH+ et
HER2+ non
préalablement traité
(n ~ 250)

R

PHEREXA

- Étude multicentrique randomisée de phase II destinée à comparer l'association trastuzumab/capecitabine avec ou sans pertuzumab chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positif, progressive après une première ligne de traitement métastatique contenant du trastuzumab (PHEREXA)

1L cancer du sein
métastatique HER2+
(n=450)

1:1

Trastuzumab + capecitabine

Trastuzumab + capecitabine
+ pertuzumab

2^{ème} ligne



Merci de votre attention

Normandie été 2014 !

