



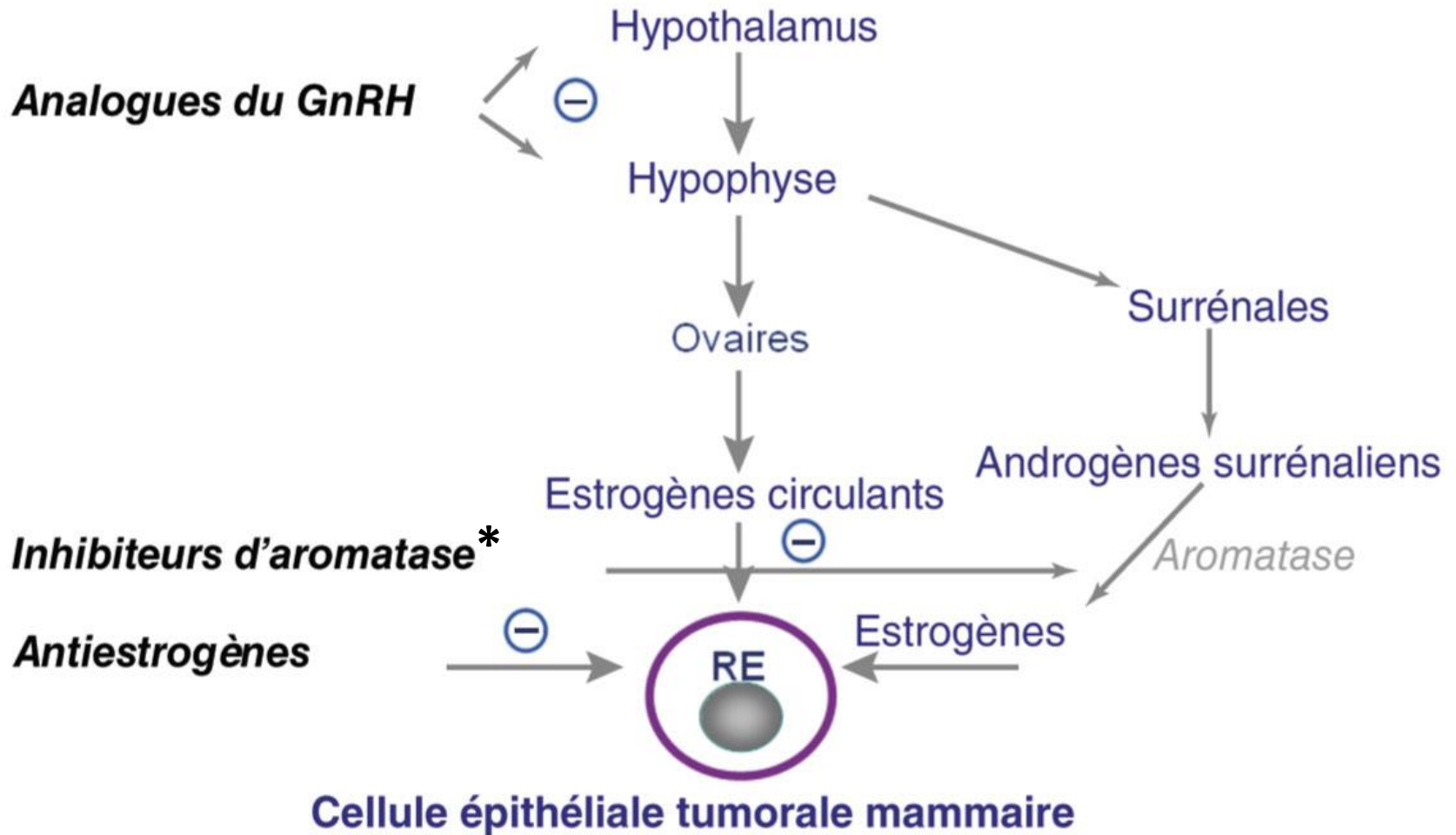
Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

Inhibition des CDK 4/6

Hormonorésistance

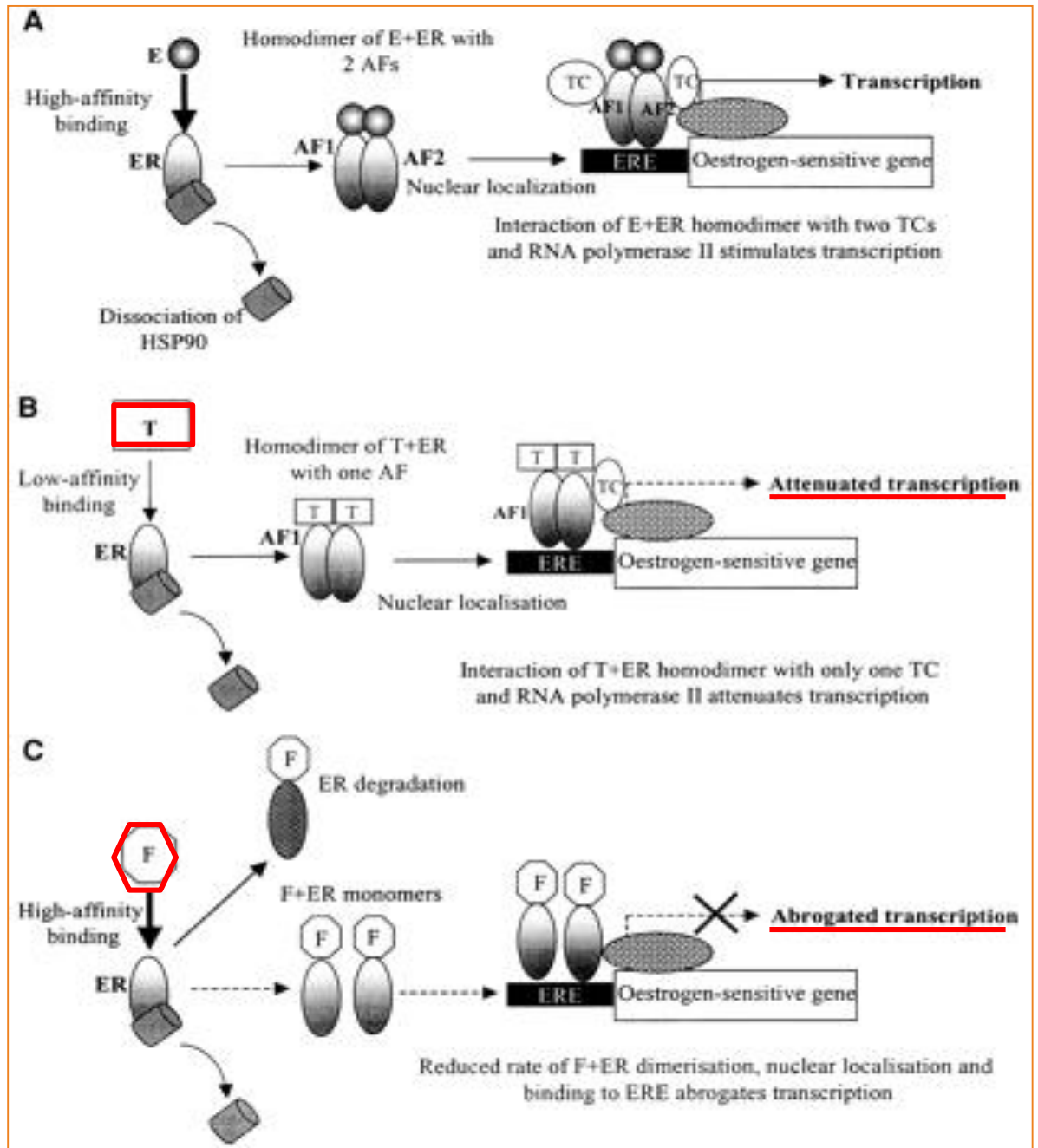
Dr Florence Lerebours
Oncologie Médicale
Laboratoire de Pharmacogénomique

Hormonothérapie des cancers du sein



* non stéroïdien : létrozole & anastrozole; stéroïdien : exémestane

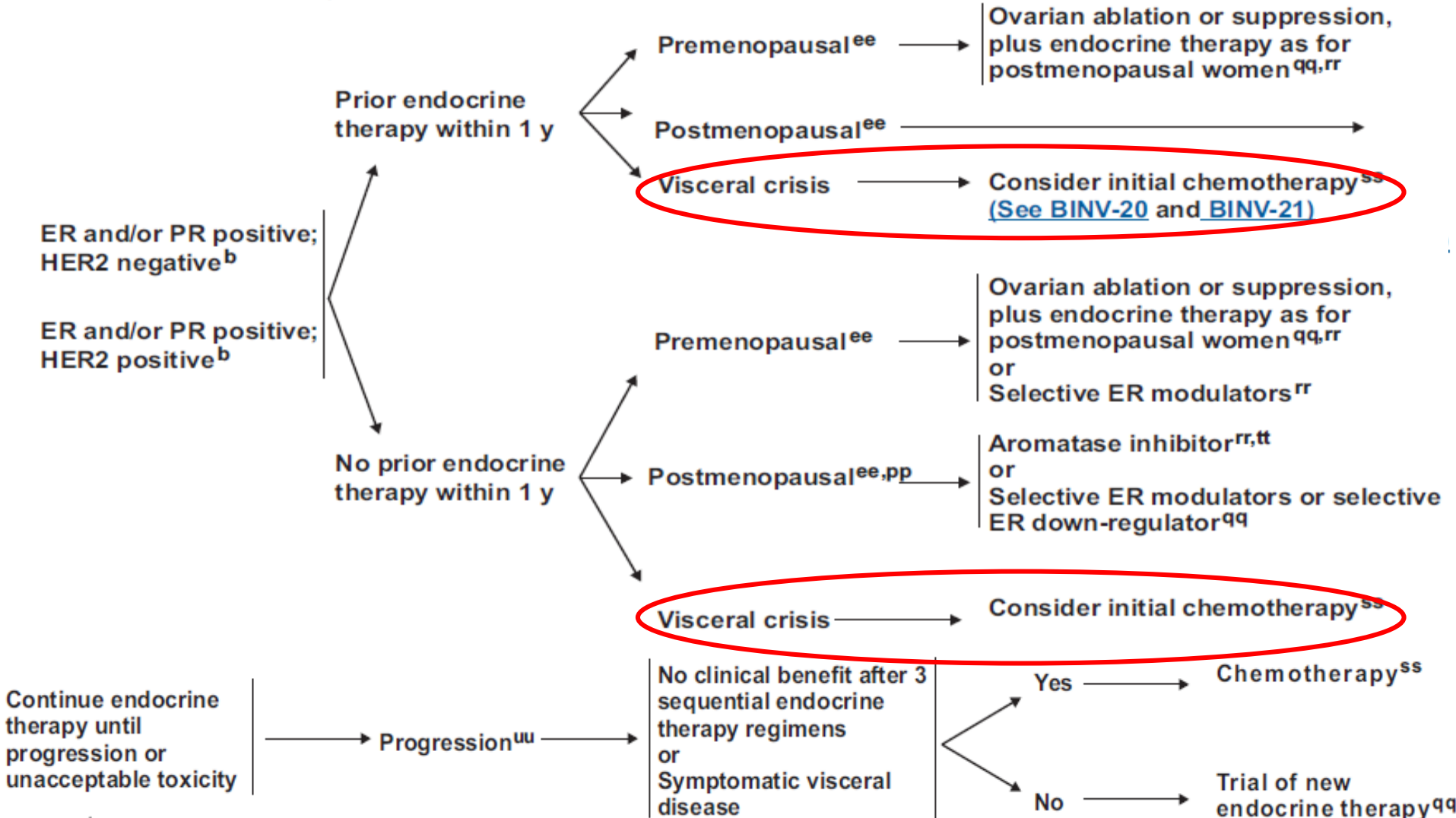
SERM & SERD



Piccart, Ann Oncol 2004

Prise en charge du cancer du sein avancé RH+/HER- Recommandations

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE
ER and/or PR POSITIVE; HER2 NEGATIVE OR POSITIVE



ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)[†]

ER+/HER-2-negative ABC

ET is the preferred option for hormone receptor-positive disease, even in the presence of visceral disease,
unless there is concern or proof of endocrine resistance,

= LOE IA

Cardoso, Ann Oncol 2014

NB : ABC3, même reco



Hormonorésistance

PRIMARY ENDOCRINE RESISTANCE :

Relapse while on the first 2 years of adjuvant ET
PD within first 6 months of initiating 1st line ET for MBC, while on ET

SECONDARY (ACQUIRED) ENDOCRINE RESISTANCE :

Relapse while on adjuvant ET but after the first 2 years
Relapse within 12 months of completing adjuvant ET
PD \geq 6 months after initiating ET for MBC, while on ET

Hormonorésistance

PRIMARY ENDOCRINE RESISTANCE :

30-40% (TAMOXIFEN)

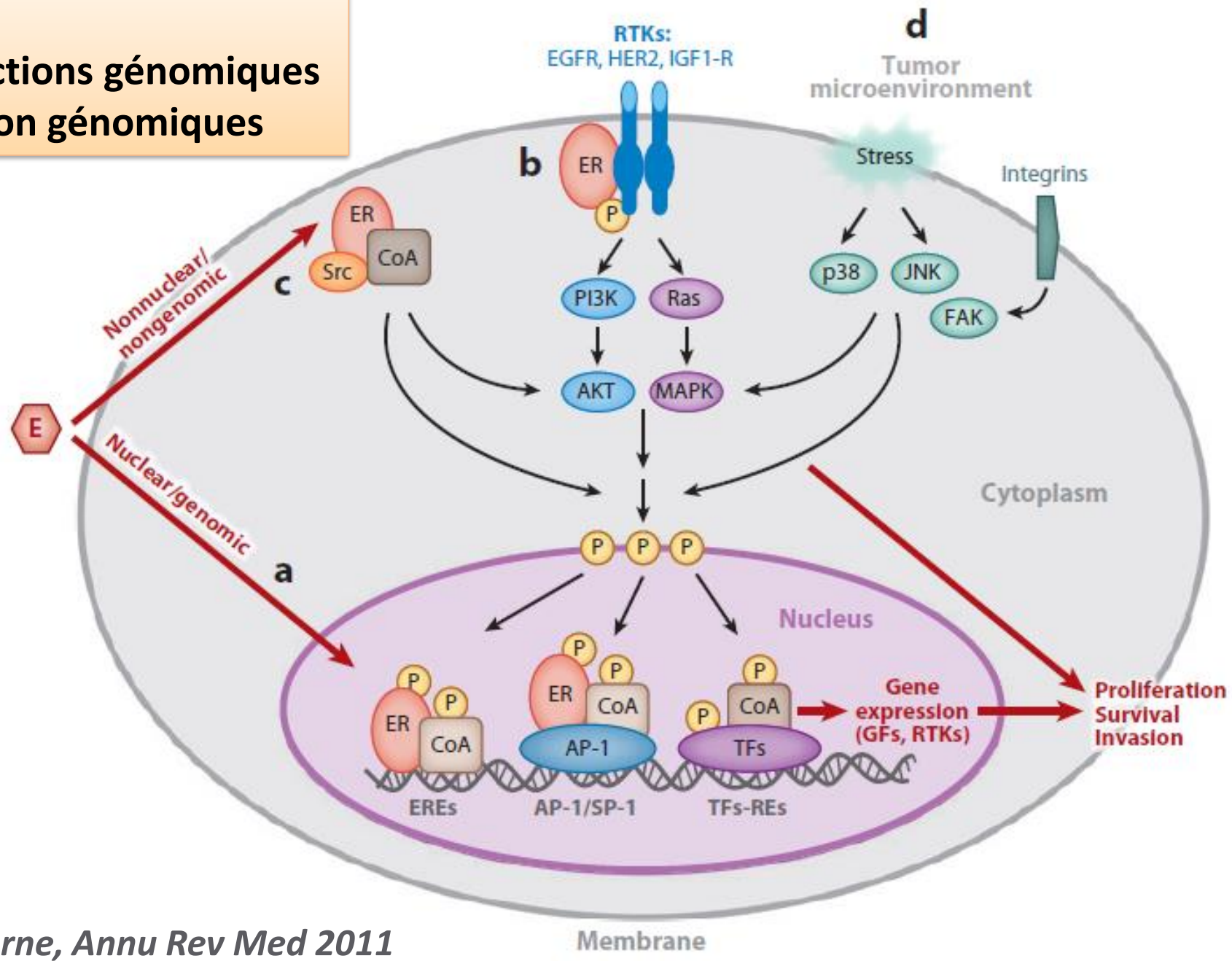
Progression Free Survival (PFS) 1st line ABC 3-6 mois

SECONDARY (ACQUIRED) ENDOCRINE RESISTANCE :

20-25% à 10 ans (AI)

PFS 1st line ABC : 8-11 mois

RE :
fonctions génomiques
& non génomiques



Osborne, Annu Rev Med 2011

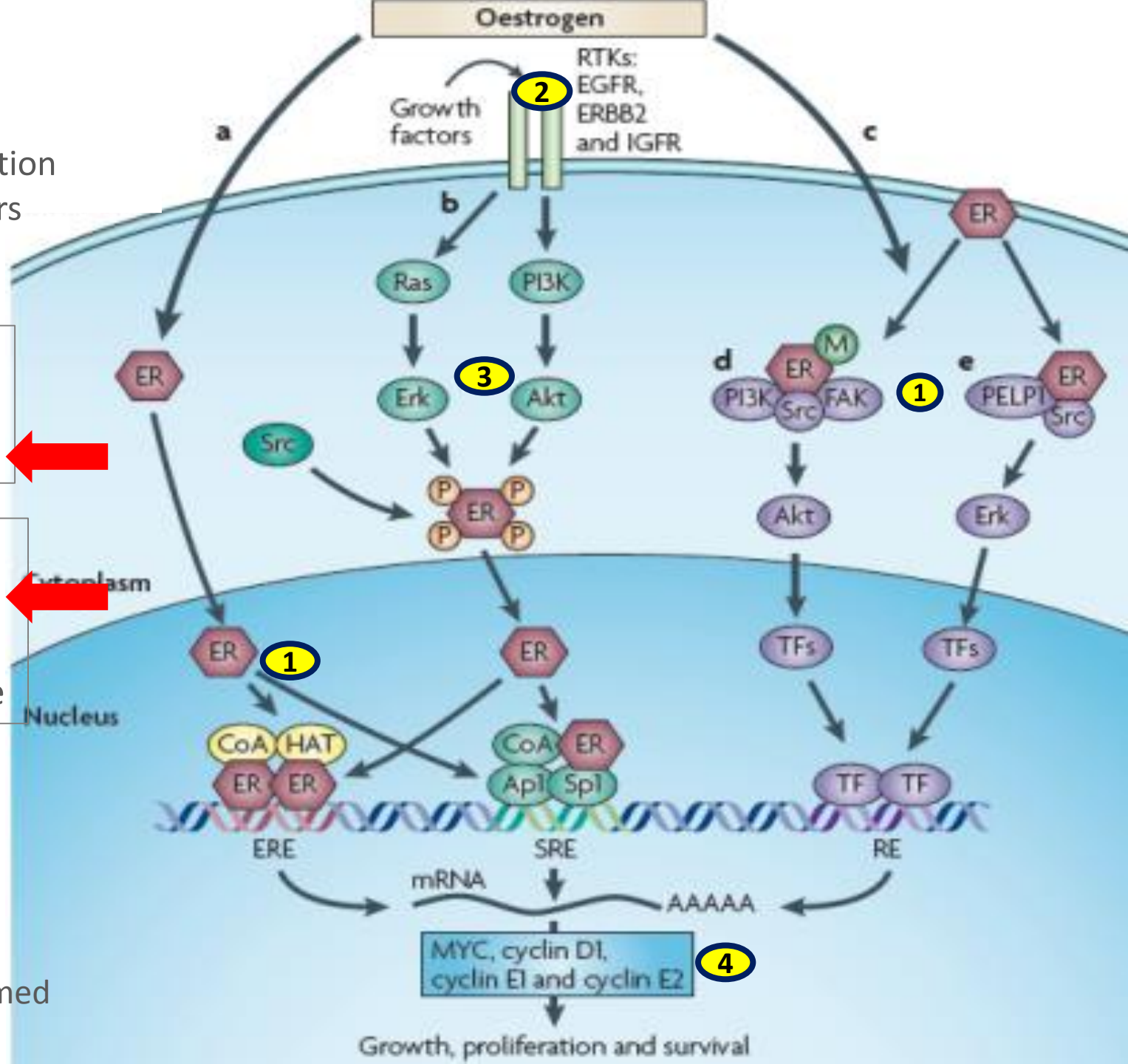
- RE 1**
- Variants
 - Expression
 - Phosphorylation
 - coRégulateurs
 - Alpha/beta

- Signalisation**
- 2** • Initiale
 - 3** • Dynamique

- Biologie 4**
- Prolifération
 - Apoptose
 - angiogènèse

- Traitements**
- CYP2D6
 - 5** • CYP19
 - COMT

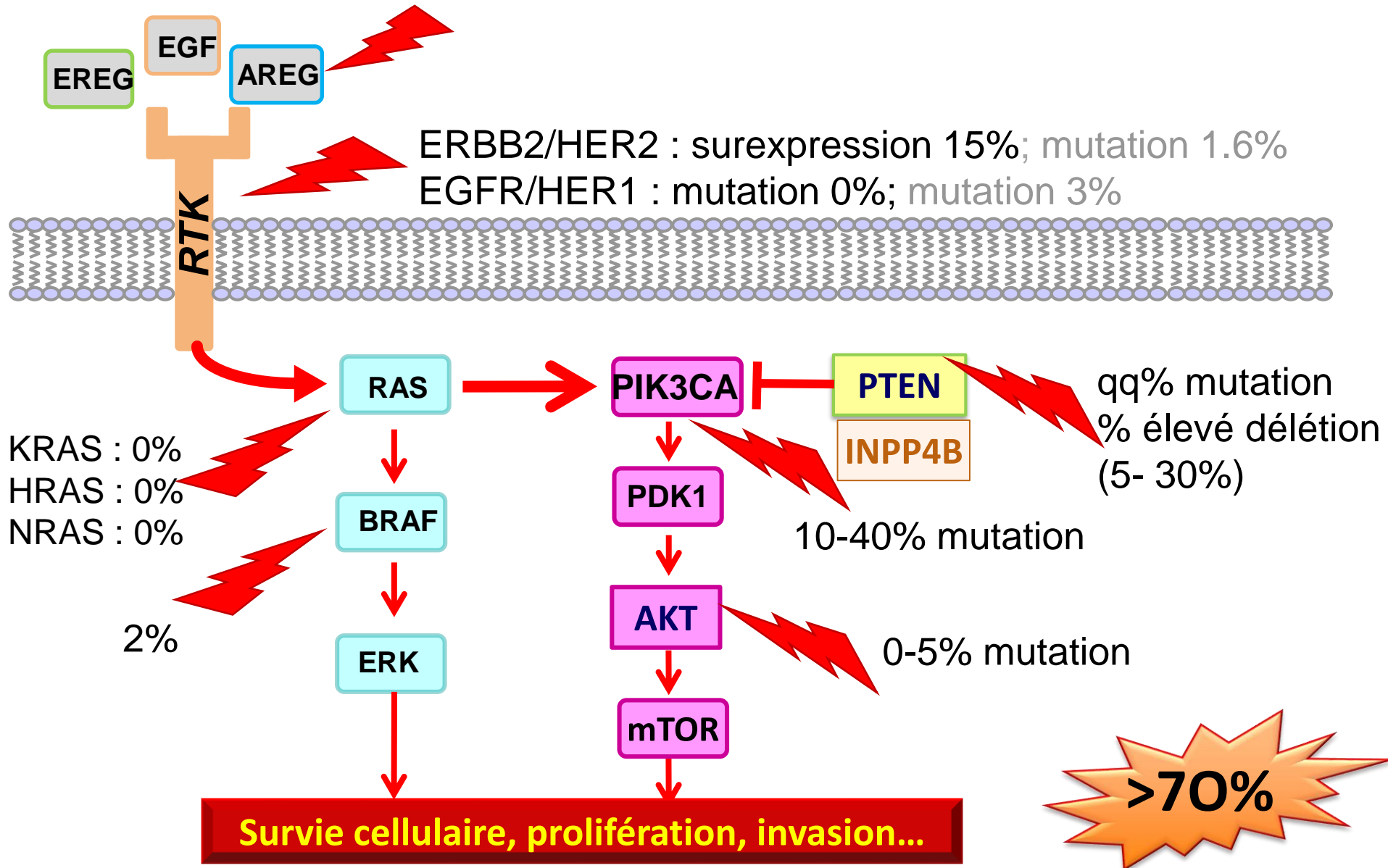
- Clinique**
- BMI
 - 6** • Interactions med
 - compliance



Voies de transduction et Hormonorésistance

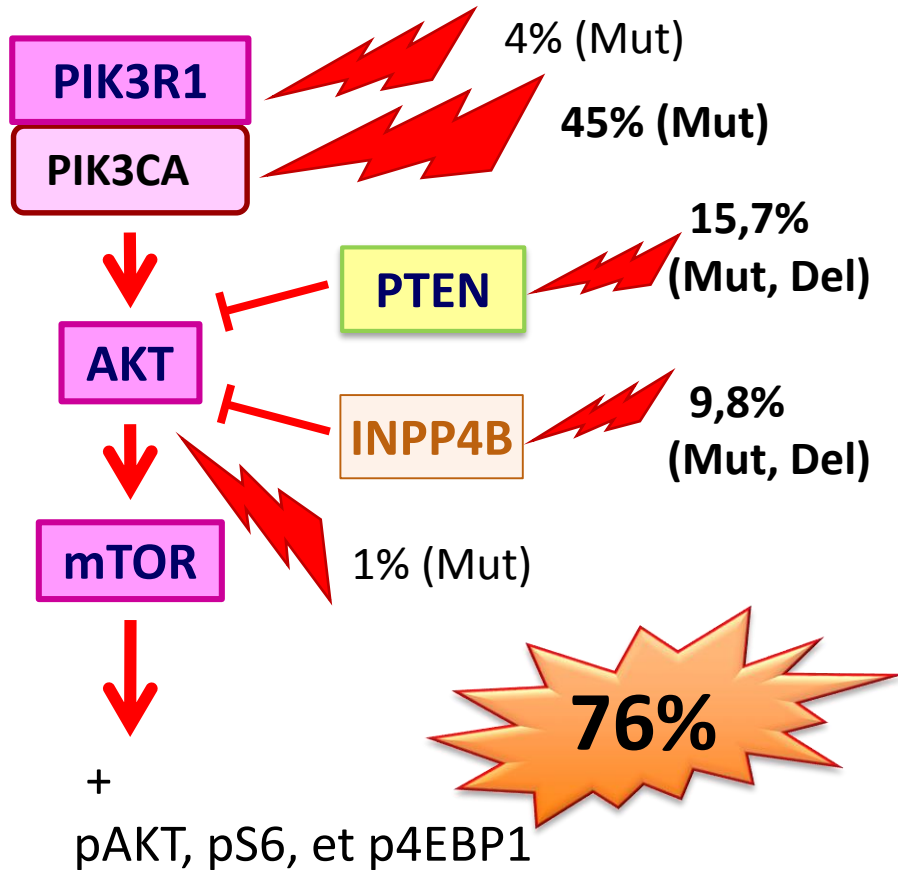
- ② Inhibition des RTK : EGFR, IGFR, FGFR
Multi-cibles
- ③ Inhibition de la voie PI3K/Akt/mTOR
- ④ Inhibition de l'angiogenèse
③
- ③ Inhibition de Src
- ④ Inhibition de CDK 4/6

la voie PI3K/Akt/mTOR dans le cancer du sein

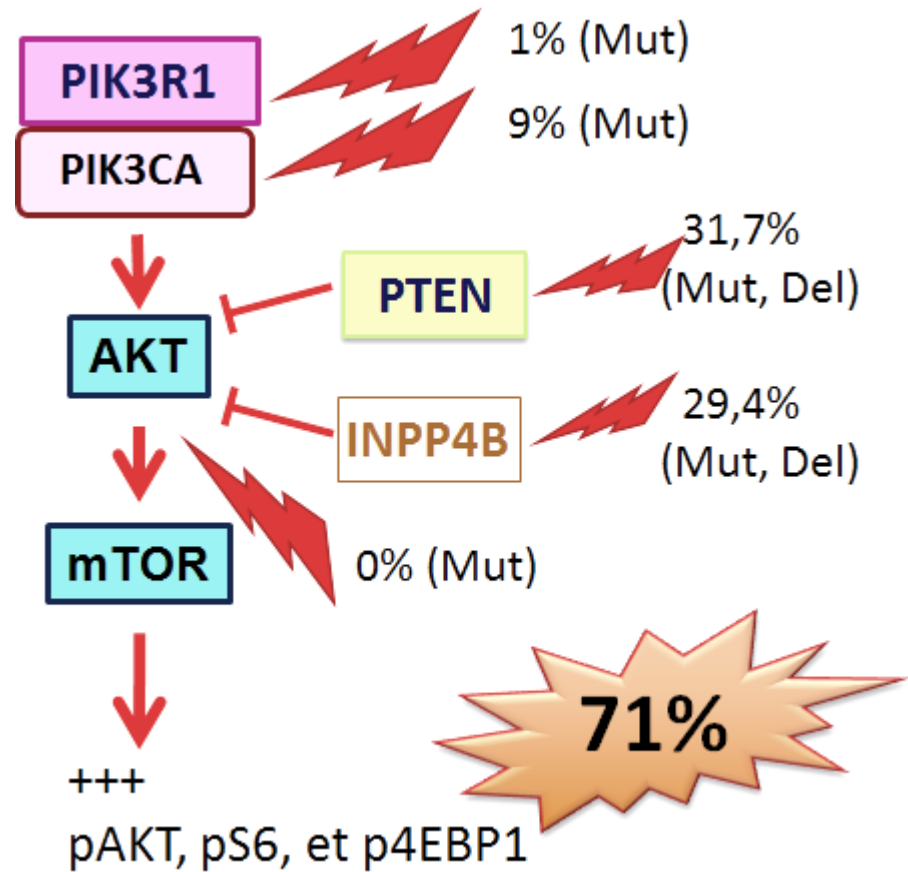


Voie PI3K-AKT-mTOR et sous-types

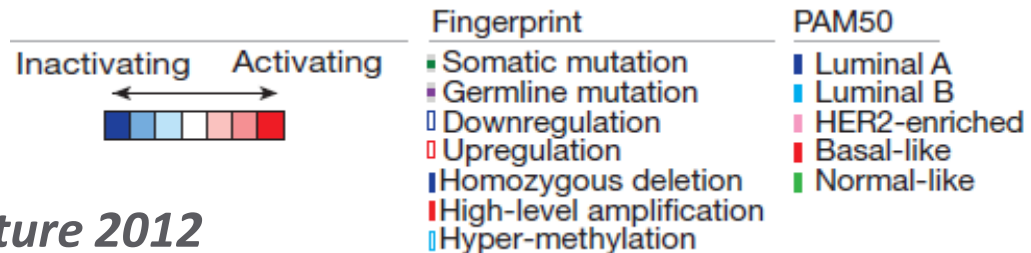
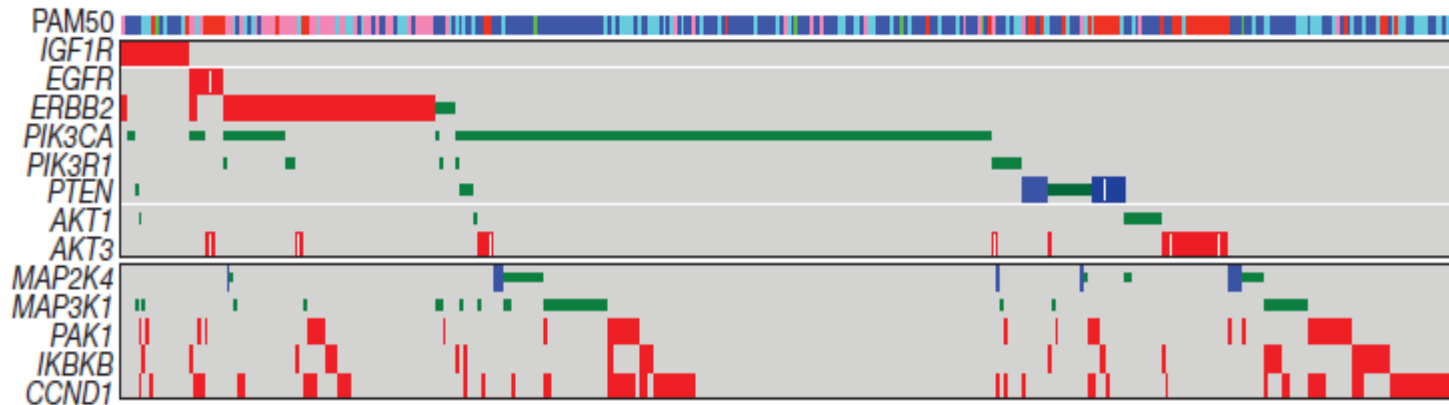
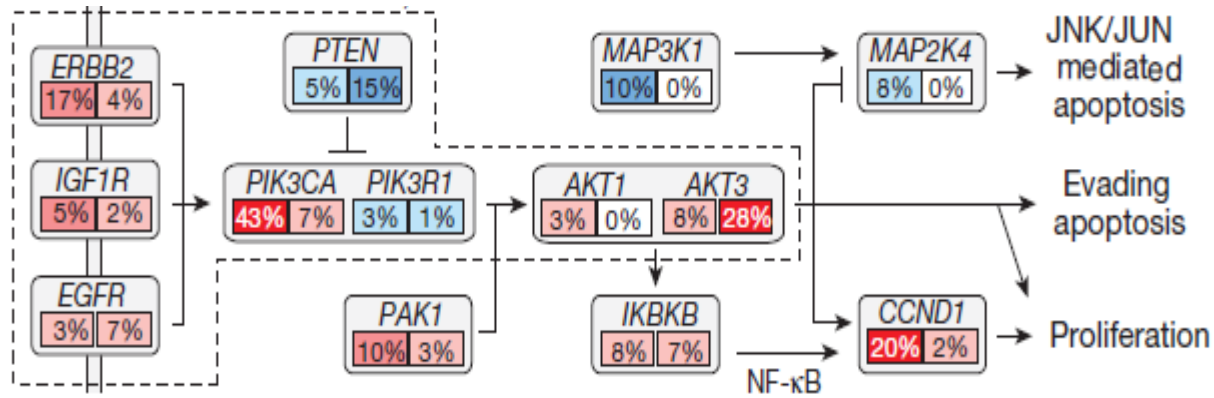
Luminal A



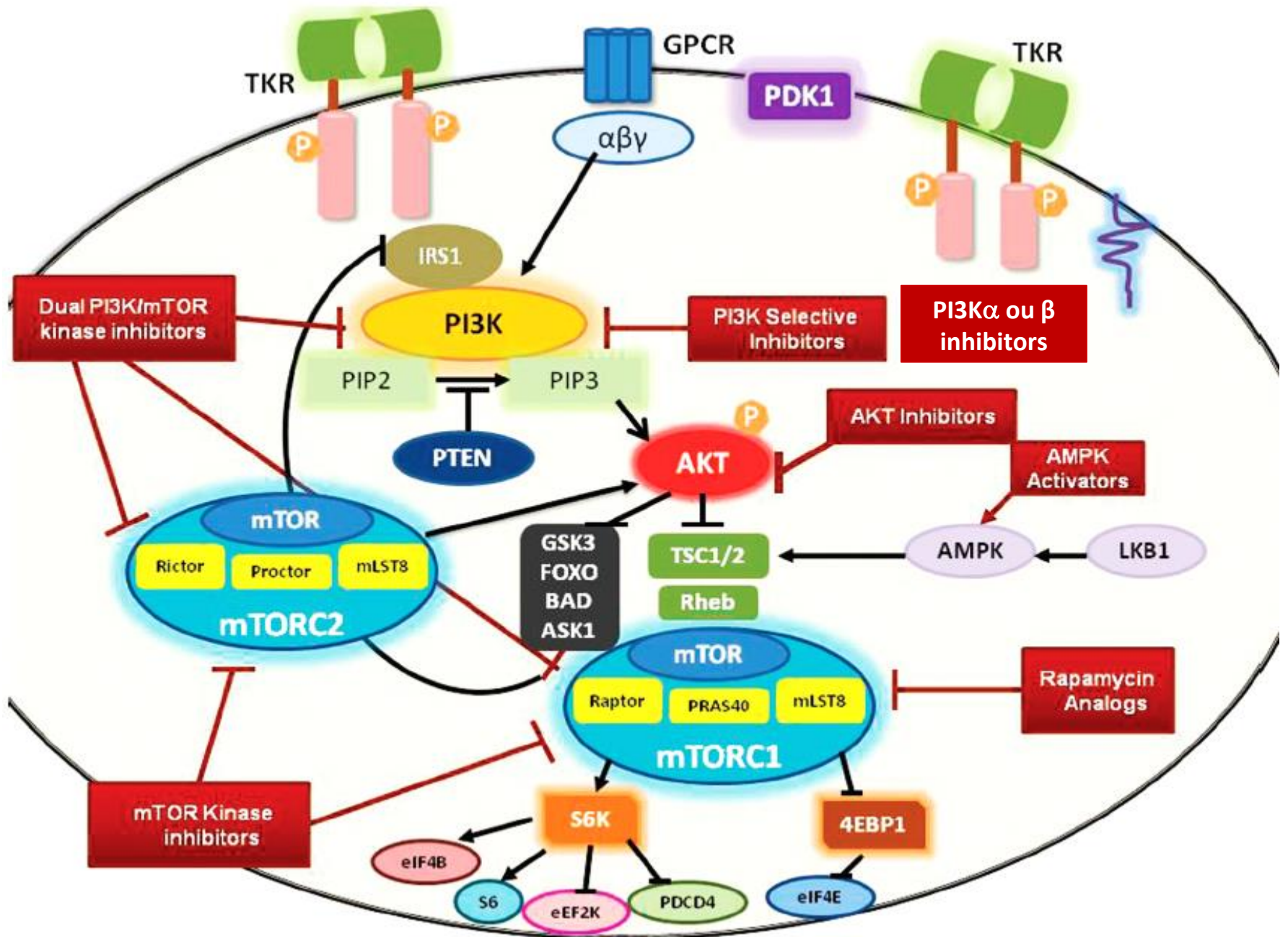
Basal-like (TN)



Voie PI3K-AKT-mTOR et sous-types



The Cancer Genome Atlas Network, Nature 2012





Drug	Class	Study Population(s)	Common Toxicities
Everolimus (RAD-001)	Allosteric mTOR inhibitor	Adjuvant HR+; locally advanced/metastatic, HER2+; advanced HER2-; neoadjuvant	Fatigue, stomatitis, diarrhea, rash ⁶¹
Temsirolimus	Allosteric mTOR inhibitor	HER2+ or TN	Fatigue, stomatitis, diarrhea, rash ⁶²
Ridaforolimus (MK-8669)	Allosteric mTOR inhibitor	Advanced/metastatic HR+/HER2-	Fatigue, stomatitis, anorexia, diarrhea, nausea ⁶⁵
AZD2014	mTOR (TORC1/2) kinase inhibitor	Advanced/metastatic HR+	Fatigue, stomatitis, anorexia, diarrhea, nausea ⁶⁶
MK-2206	Allosteric Akt inhibitor	HR+ neoadjuvant and advanced; preoperative biomarker, all subtypes; advanced HER2+	Rash, nausea, pruritus, hyperglycemia, diarrhea ⁶⁷
AZD5363	Akt kinase inhibitor	Advanced/metastatic, all subtypes	Not reported
Triciribine	Akt inhibitor	Neoadjuvant; advanced HER2-	Hyperlipidemia, hyperglycemia, fatigue ⁶⁸
GDC-0941 pictilisib	PI3-kinase inhibitor	Advanced/metastatic HR+, HER2+, TN	Fatigue, nausea, diarrhea, rash, transient hyperglycemia ⁶⁹
BKM120 buparlisib	PI3-kinase inhibitor	Advanced/metastatic HR+ or TN; neoadjuvant HER2+; preoperative biomarker; advanced HER2+ resistant to trastuzumab	Fatigue, rash, nausea, mood alteration, hyperglycemia ⁷⁰
BAY80-6946	PI3-kinase inhibitor	Advanced/metastatic	Not reported
XL147	PI3-kinase inhibitor	Advanced/metastatic HR+; advanced/metastatic HER2+ progressing on trastuzumab	Rash, hyperglycemia ⁶⁹
BYL719 alpelisib	PI3-kinase/PIK3CA-specific inhibitor	Advanced/metastatic HR+	Hyperglycemia, nausea, vomiting, diarrhea, anorexia ⁷¹
XL765	Dual PI3-kinase/mTOR inhibitor	Advanced/metastatic HR+	Nausea, diarrhea, anorexia, rash, elevated LFTs ⁶⁹
BEZ235	Dual PI3-kinase/mTOR inhibitor	HER2+; preoperative biomarker; advanced/metastatic HER2-	Nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, anemia ⁶⁹
GDC-0980	Dual PI3-kinase/mTOR inhibitor	Advanced/metastatic HR+	Nausea, fatigue, diarrhea ⁶⁹



Hormonorésistance & Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

Les essais dans le cancer du sein avancé

Rapalogs



RAD001 (everolimus)
CCI-779 (temsirolimus)
AP23573 (deforolimus)

mTOR kinase inhibitors

MLN0128
AZD2014
OSI-027
CC-223

Pan-PI3K inhibitors



GDC-0941 (pictilisib)
BKM120 (buparlisib)
XL147
PX-866
BAY 80-6946
CH5132799

p110 α -specific PI3K inhibitors

BYL719 (alpelisib)
MLN1117
GDC-0032 (taselisib, p110b sparing,
also targets p110g and d)

p110 β -specific PI3K inhibitors

AZD8186
SAR260301
GSK2636771

Dual PI3K/mTOR inhibitors

BEZ235
BGT226
XL765
GDC-0980

AKT inhibitors

Perifosine
MK2206
XL418
GDC-0068 (ipatasertib)
GSK2141795
GSK2110183
AZD5363

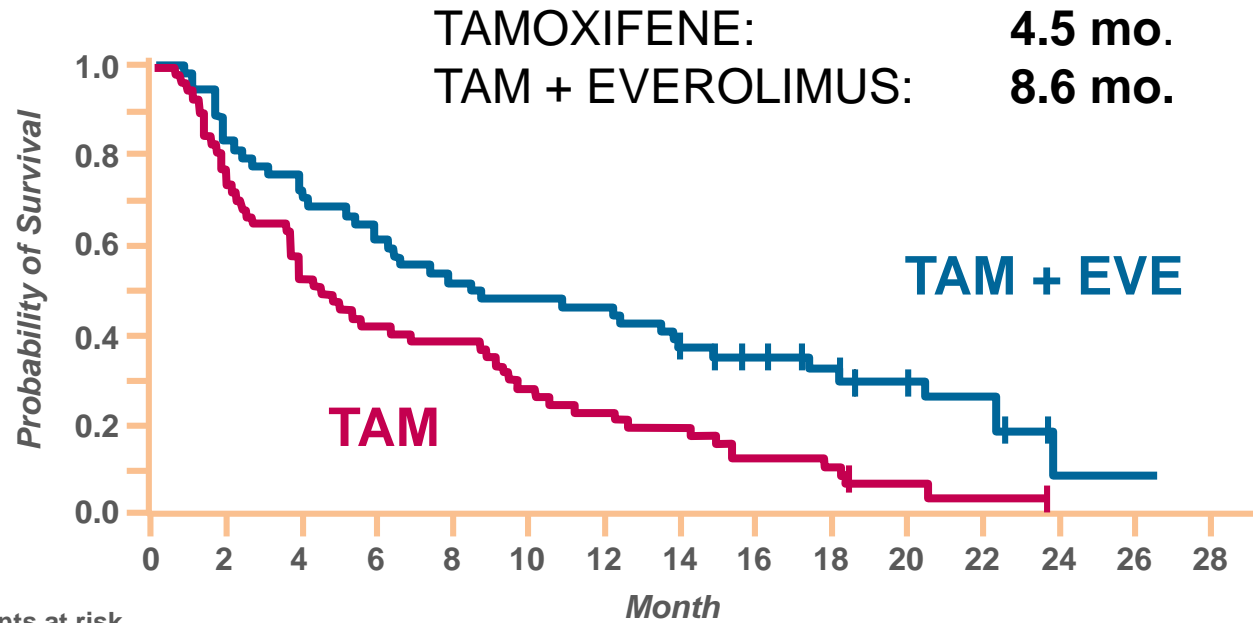
Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

Les essais randomisés (completed)

		PFS (m)
TAMRAD phase II <i>Bachelot, JCO 2012</i>	EVE + TAM vs TAM	8,6 vs 4,5
BOLERO2 phase III <i>Baselga, NEJM 2012</i>	EVE + EXE vs PBO + EXE	10,6 vs 4,1
HORIZON phase III <i>Wolff, JCO 2013</i>	TEM + LET vs PBO + LET	8,9 vs 9

TAMRAD :PFS

Hazard Ratio (HR) = 0.53; 95% CI (0.35-0.81)
 Exploratory log-rank: **p = 0.0026**

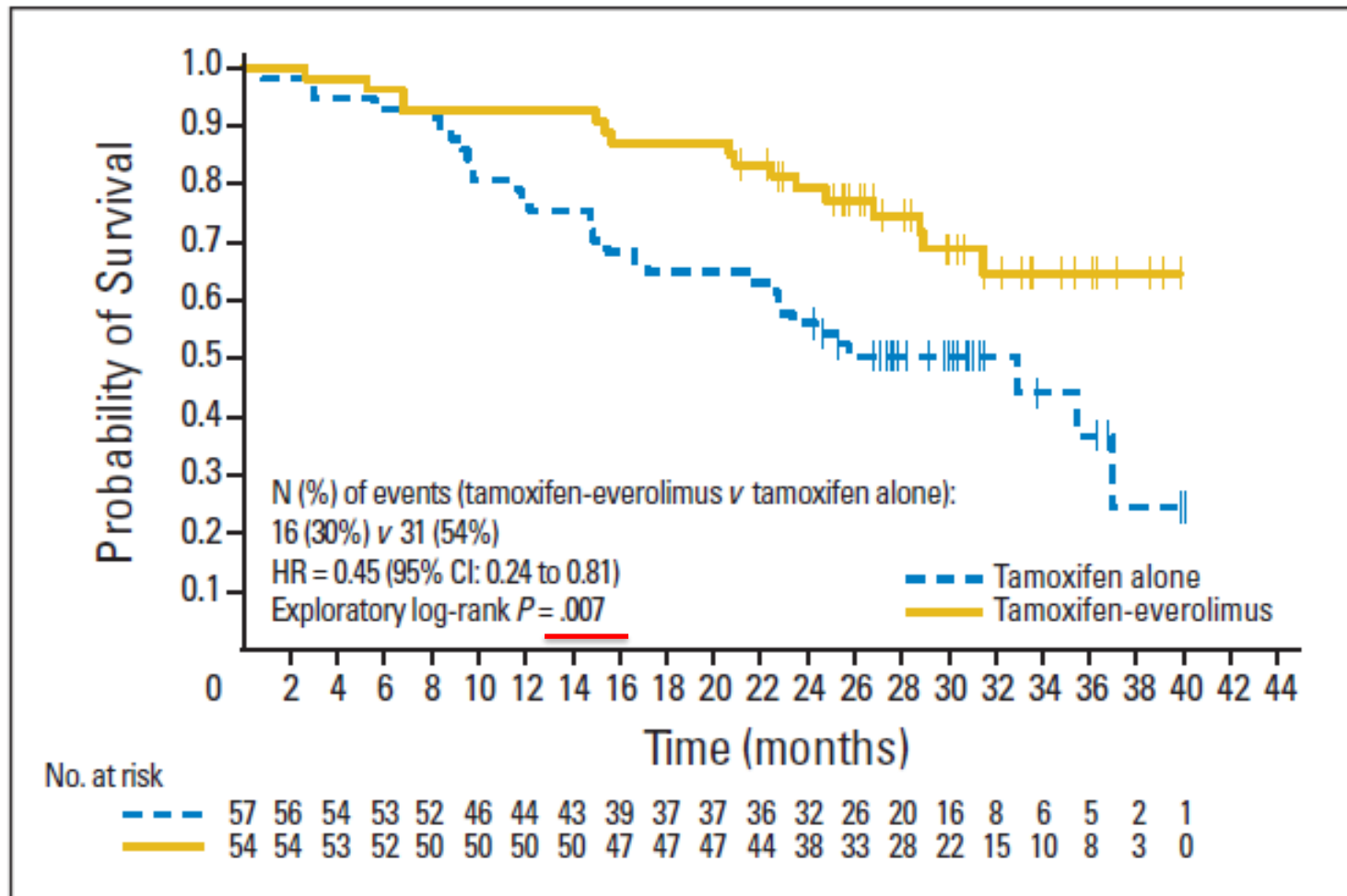


Patients at risk

TAM + RAD, n= 54	45	39	34	28	26	25	19	16	12	9	7	1	1	0
TAM, n=	57	44	30	24	22	16	13	11	7	6	2	1	0	0

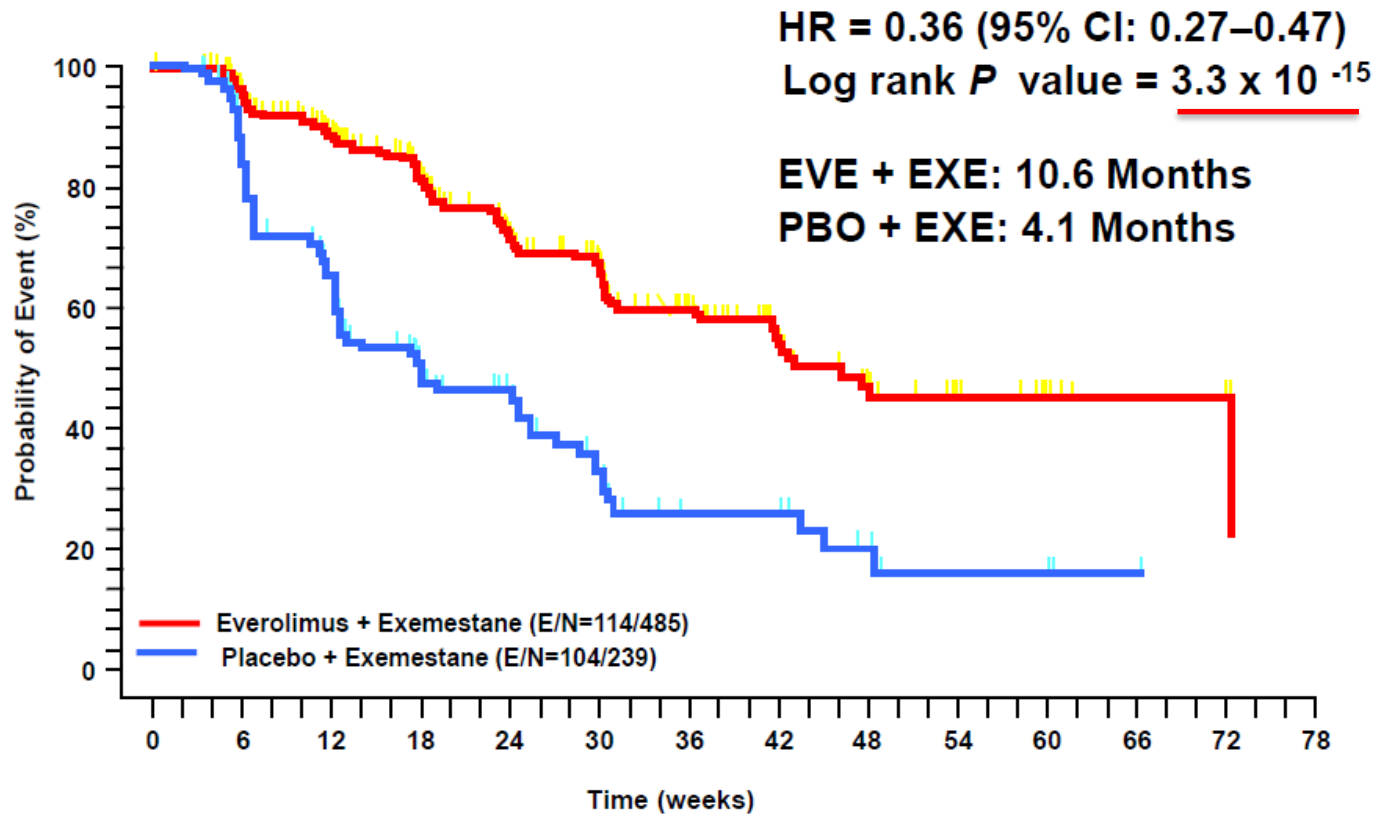
111 pts; résistance primaire ou secondaire à un anti-aromatase
 Primary Endpoint = CBR

TAMRAD: OS



BOLERO-2:PFS

Everolimus + exemestane vs exemestane + pbo



No. of Patients Still 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

724 pts ratio 2:1 ; résistance primaire ou secondaire à un anti-aromatase **ns**

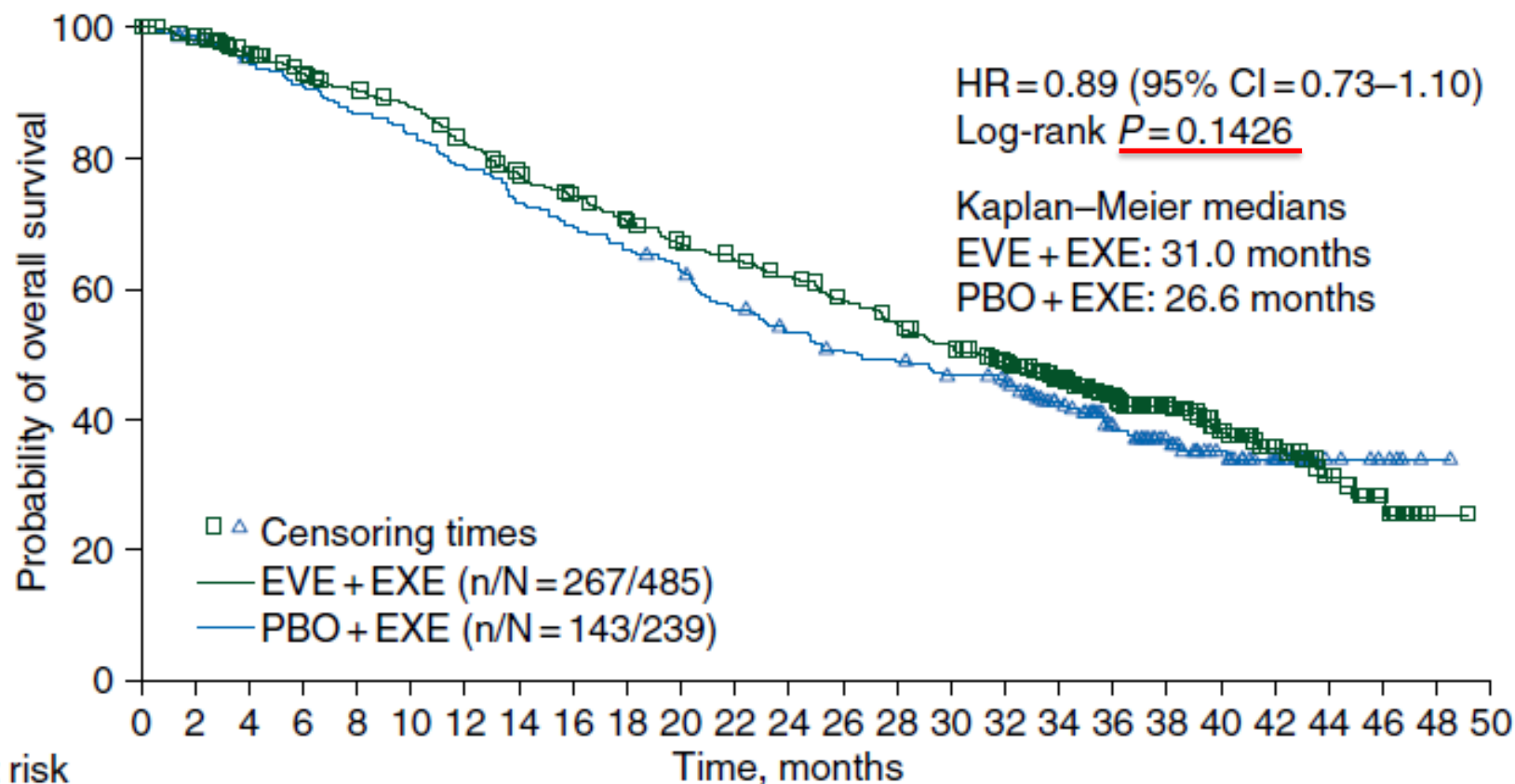
Primary Endpoint = PFS

Significatif

Baselga, NEJM 2012

BOLERO-2:OS

Everolimus + exémestane vs exémestane + pbo



No. at risk

EVE + EXE	485	471	448	429	414	399	373	347	330	311	292	279	266	248	232	216	196	154	118	91	58	39	23	11	1	0
PBO + EXE	239	232	220	211	201	194	182	170	162	153	145	130	120	113	109	102	98	77	56	41	28	18	8	5	1	0

Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

AMM de l'everolimus (Afinitor®) : avril 2013

Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs/HER2 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

Everolimus: effets secondaires

Effets indésirables principalement de grades 1 et 2

EI cliniques les plus fréquents :

- Stomatite
- Infection
- Diarrhées
- Inapétence, Nausées, Dysgueusie
- Asthénie
- Eruption cutanée, prurit

EI de grades 3-4 les plus fréquents (incidence \geq 2 %) :

- Infections, stomatite, fatigue et pneumopathie
- Lymphopénie, leucopénie
- Hyperglycémie
- Anémie
- Augmentation des transaminases
- Hypercholestérolémie
- Hypophosphatémie

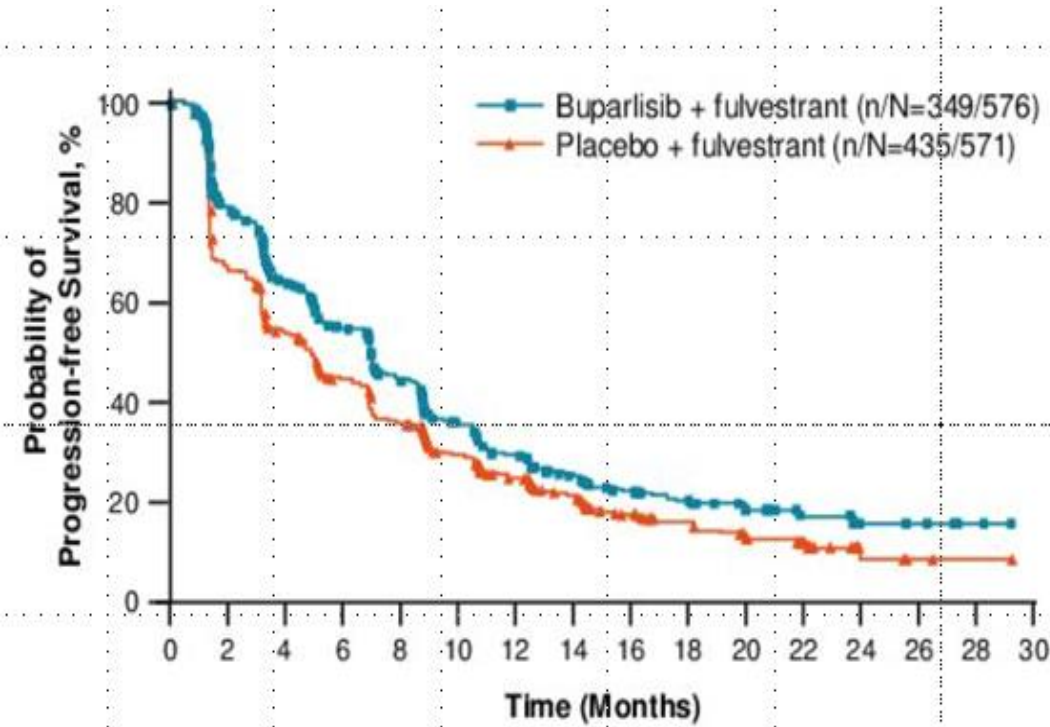
Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

Les essais randomisés (ongoing)

- BELLE-2** phase III BKM120 (buparlisib) + FUL vs FUL →
Baselga, SABCS 2015
- BELLE-3** phase III BKM120 (buparlisib) + FUL vs FUL
résistance/AI et après progression ou intolérance sous EVEROLIMUS
- FERGI** phase II GDC-0941 (pictilisib) + FUL vs FUL →
Krop, SABCS 2014
- SANDPIPER** phase III GDC-0032 (taselisib) + FUL vs FUL
résistance/AI, population enrichie PIK3CA 'mutées'
- SOLAR-1** phase III BYL-719 (alpelisib) + FUL vs FUL

BELLE-2:PFS

Buparlisib + fulvestrant vs fulvestrant + pbo



Full Population (N=1147)	Buparlisib + Fulvestrant n=576	Placebo + Fulvestrant n=571
Median PFS, months (95% CI)	6.9 (6.8–7.8)	5.0 (4.0–5.2)
HR (95% CI)	0.78 (0.67–0.89)	
One-sided P value	<u><0.001</u>	

1147 pts; résistance primaire ou secondaire à un anti-aromatase

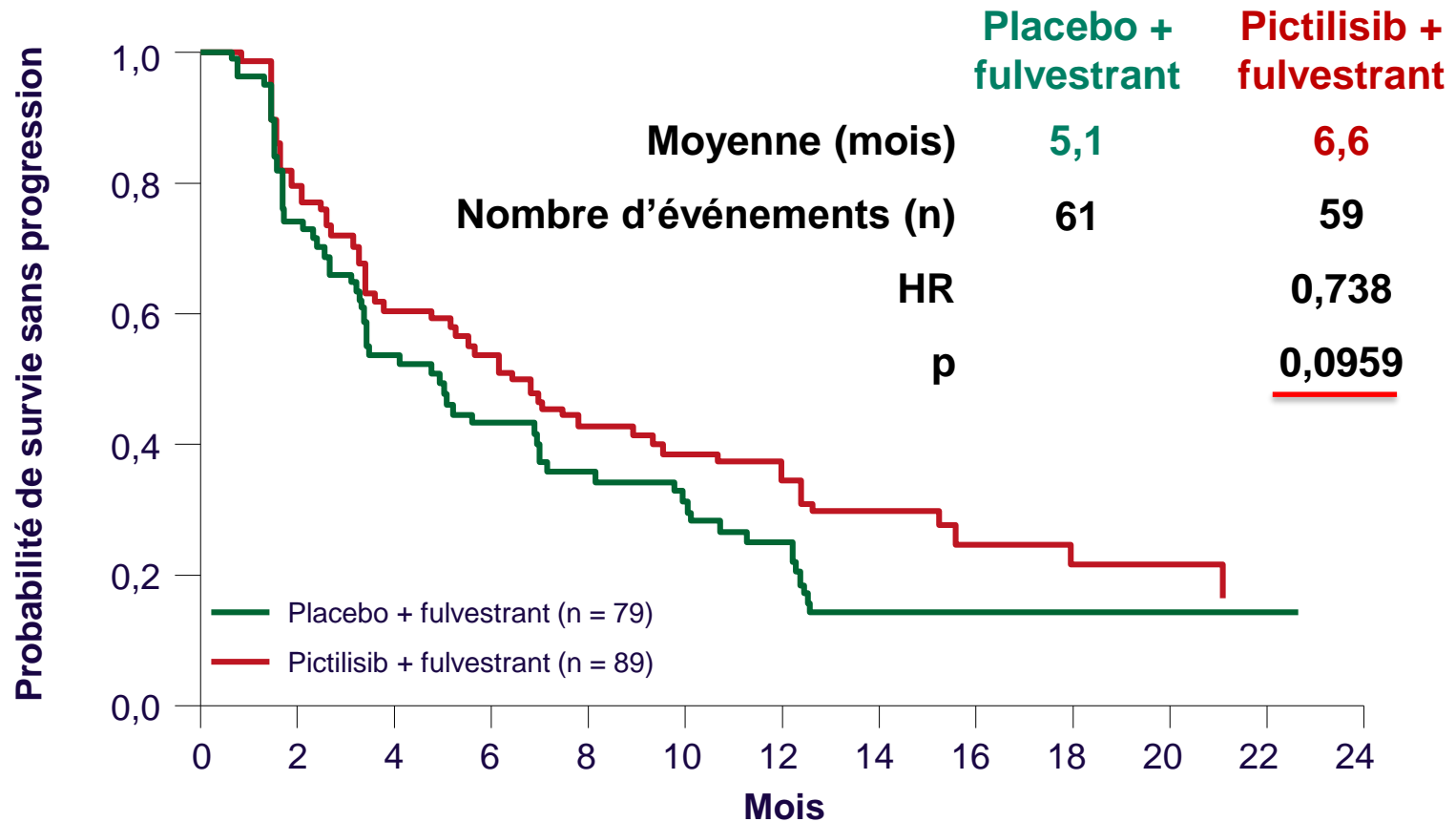
Pas de ttt préalable par fulvestrant et/ou inhibiteur voie PI3K-AKT-mTOR

Primary Endpoint = PFS

Significatif mais modeste...

FERGI:PFS

Pictilisib + fulvestrant vs fulvestrant + pbo



168 pts; résistance aux inhibiteurs de l'aromatase

Primary Endpoint = PFS

Non significatif

Krop, SABCS 2014

Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

Facteurs prédictifs

mutations *PIK3CA*

Autres altérations de la voie PI3K:

délétions *PTEN*

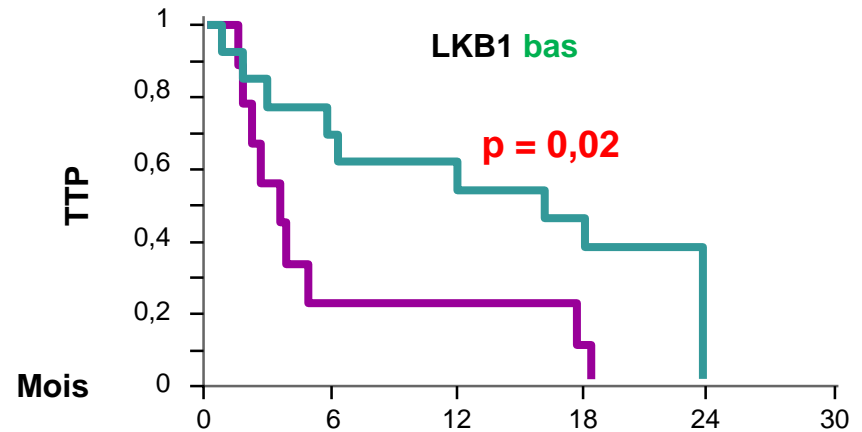
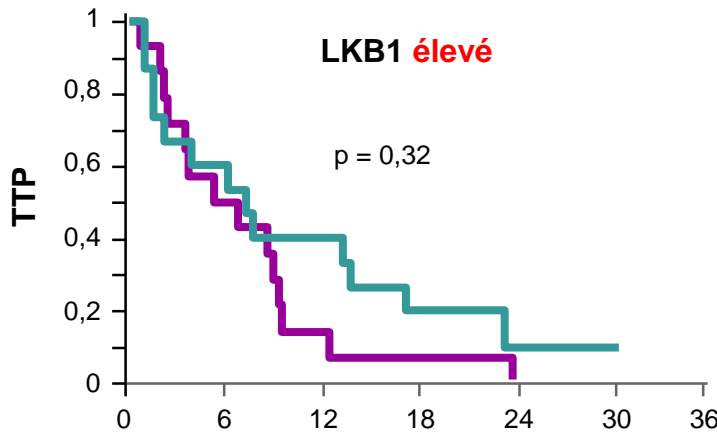
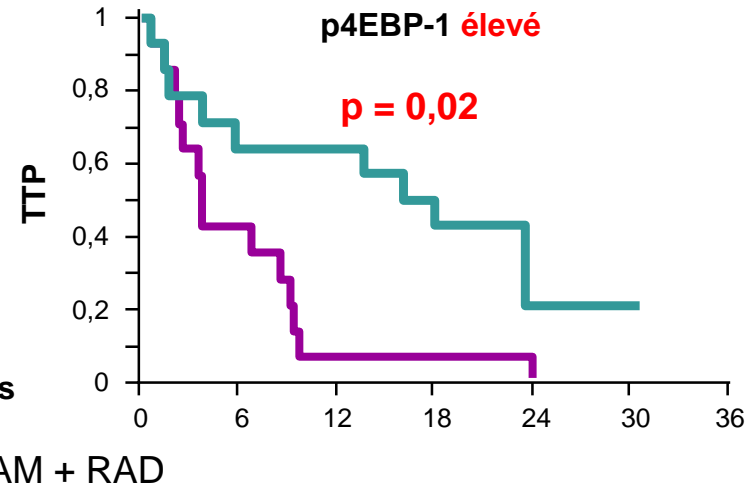
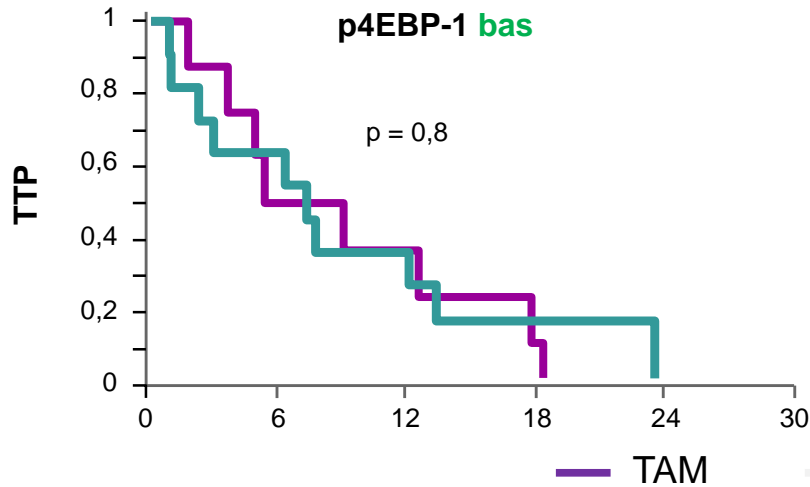
Signatures protéiques (Akt, complexe mTORC1)

RP + (FERGI)

NGS (BOLERO-2)

TAMRAD : facteurs prédictifs

Efficacité (TTP) en fonction des marqueurs de la voie PI3K = mTORC1

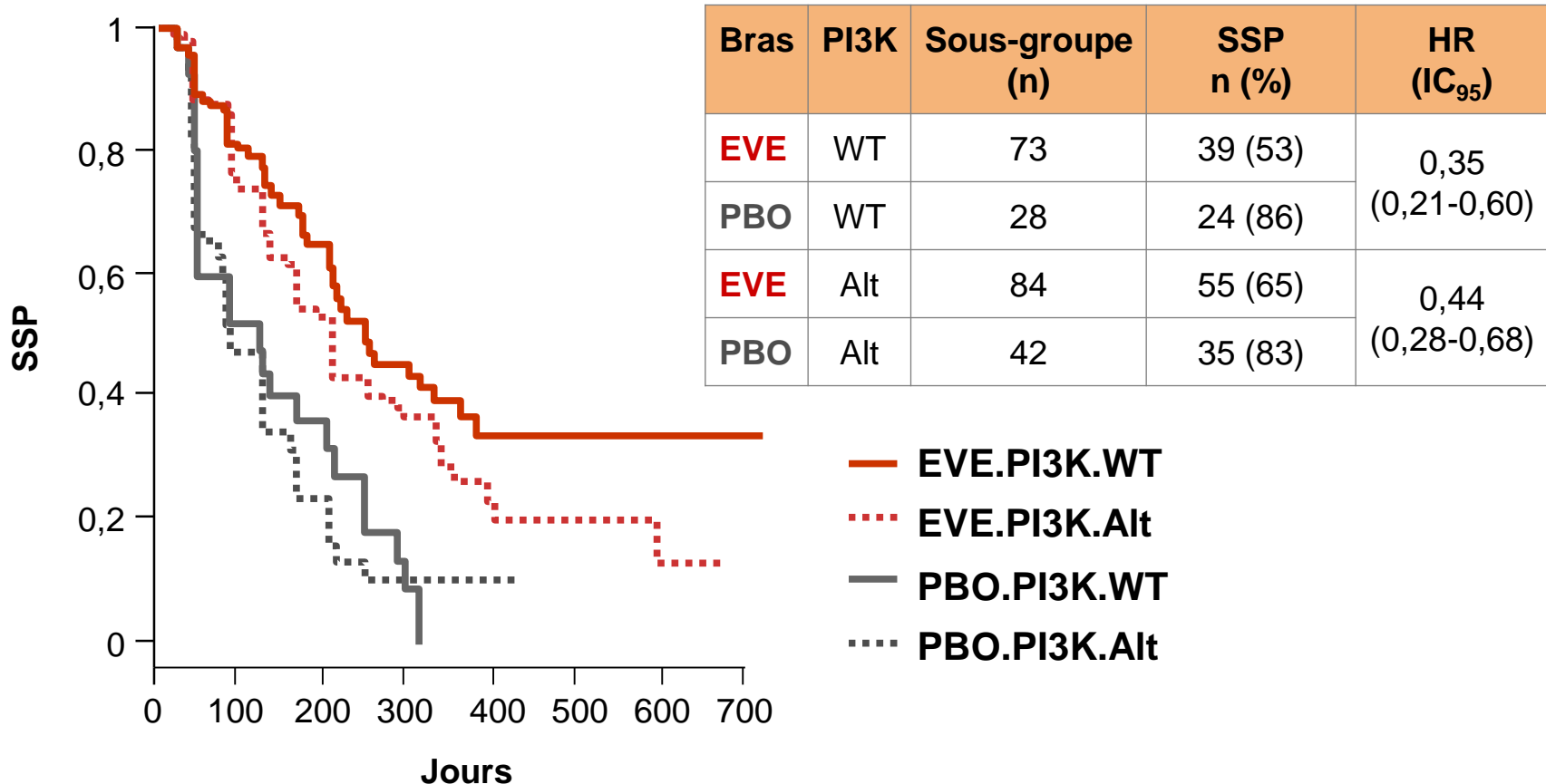


➔ l'expression high p4EBP1, low 4EBP1, low LKB1, low pAkt, and low PI3K prédisent le bénéfice à l'EVEROLIMUS

BOLERO-2: selon statut activation PI3K

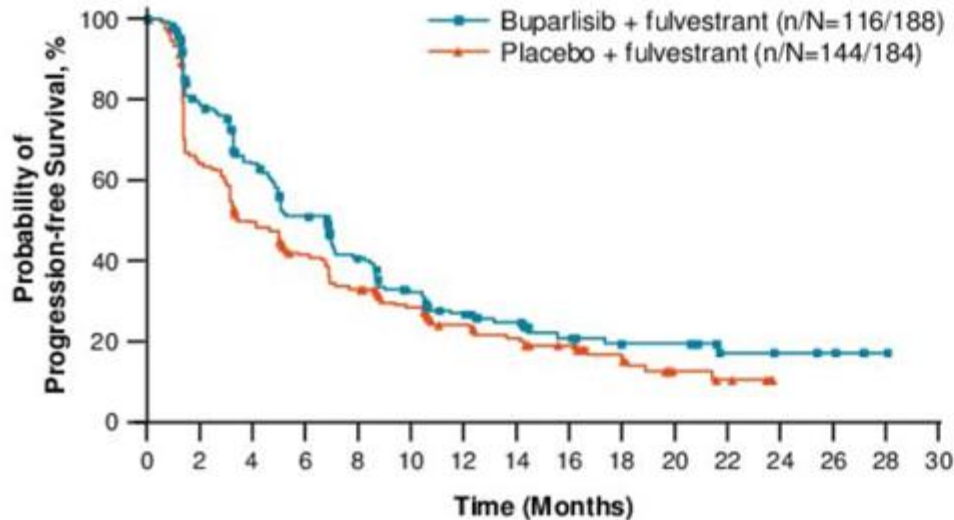
Everolimus + exémestane vs exémestane + pbo

Survie sans progression



➔ Bénéfice de l'évérolimus indépendant du statut mutationnel de *PIK3CA* et/ou de *PTEN*

BELLE-2:PFS selon statut activation PI3K

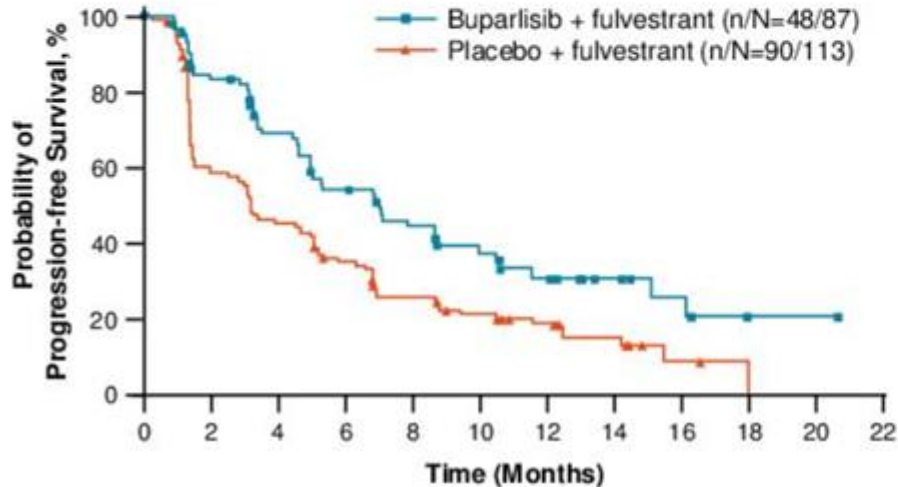


PI3K Activated Group (N=372)	Buparlisib + Fulvestrant n=188	Placebo + Fulvestrant n=184
Median PFS, months (95% CI)	6.8 (4.9–7.1)	4.0 (3.1–5.2)
HR (95% CI)	0.76 (0.60–0.97)	
One-sided P value*	0.014	

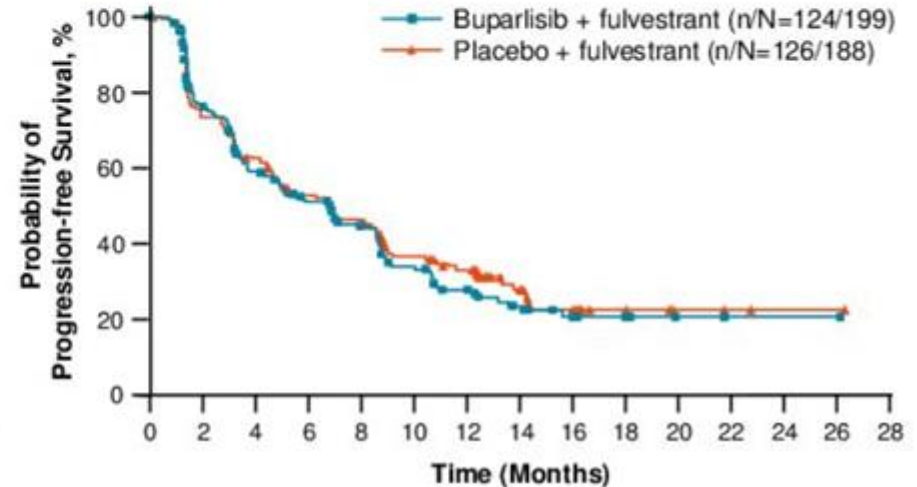
➔ Le statut PI3K (mutation *PIK3CA*/del *PTEN*) sur la tumeur primitive ne permet pas de prédire le bénéfice de l'addition de buparlisib au fulvestrant

BELLE-2:PFS selon statut mutationnel *PIK3CA*

ctDNA <i>PIK3CA</i> Mutant n=200	Buparlisib + Fulvestrant n=87	Placebo + Fulvestrant n=113
Median PFS, months (95% CI)	7.0 (5.0–10.0)	3.2 (2.0–5.1)
HR (95% CI)	0.56 (0.39–0.80)	
One-sided nominal <i>P</i> value	<u><0.001</u>	



ctDNA <i>PIK3CA</i> Non-mutant n=387	Buparlisib + Fulvestrant n=199	Placebo + Fulvestrant n=188
Median PFS, months (95% CI)	6.8 (4.7–8.5)	6.8 (4.7–8.6)
HR (95% CI)	1.05 (0.82–1.34)	
One-sided nominal <i>P</i> value	0.642	

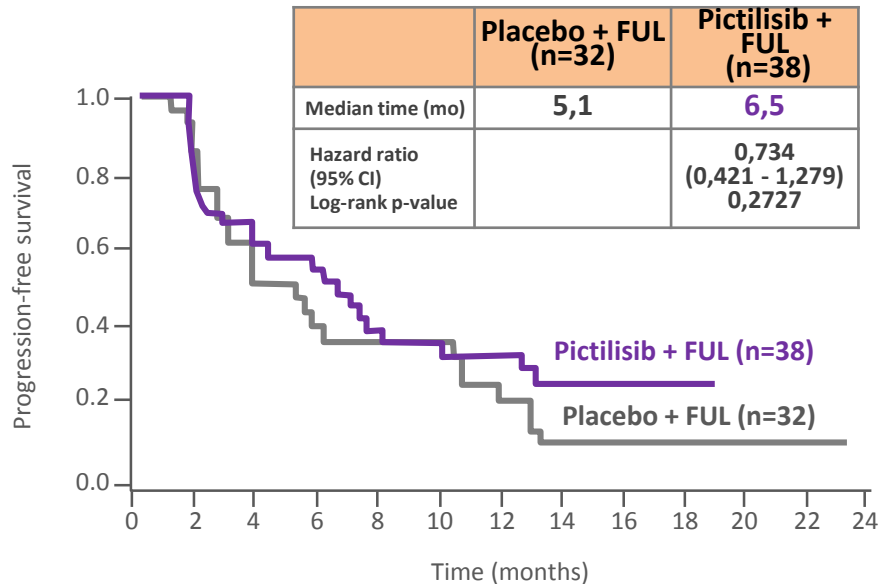


- ➔ Le statut mutationnel sur l'ADN tumoral circulant prédit le bénéfice de l'addition de buparlisib au fulvestrant
- ➔ Évolution phénotype ?
- Biais sélection (80% samples) ?
- Hétérogénéité tumorale ?

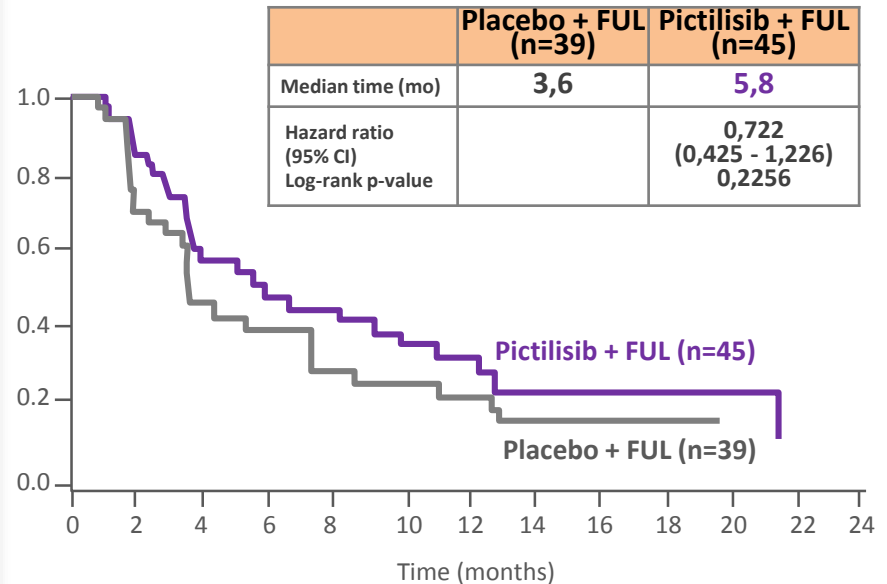
FERGI:PFS selon statut mutationnel *PIK3CA*

Pictilisib + fulvestrant versus fulvestrant

***PIK3CA*-Mutée population**



***PIK3CA*-sauvage population**



Pts at risk:

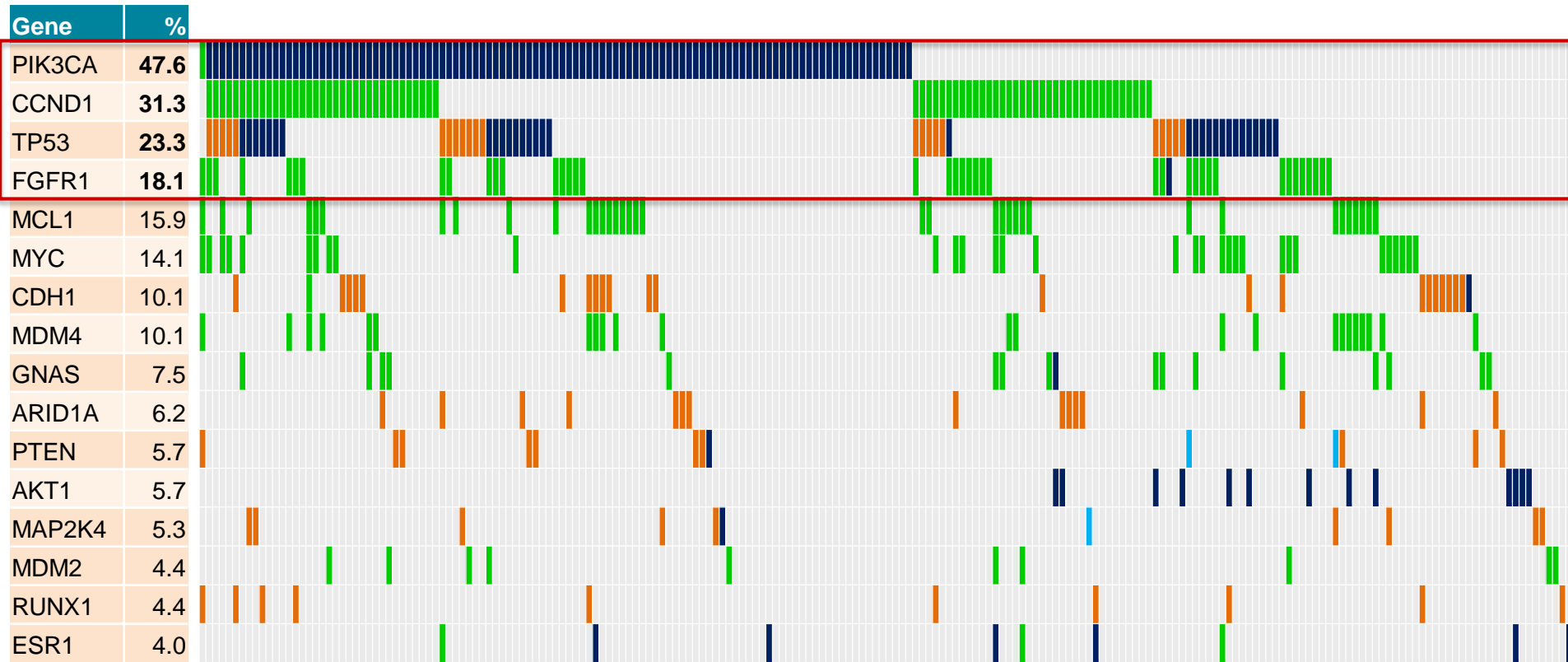
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Plb + FLV	32	22	15	10	10	10	6	3	3	2	2	1	0
Pict. + FLV	38	27	21	17	22	11	11	7	3	3	1	1	1

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
39	26	14	12	9	8	7	5	2	2	0	0	0	
45	31	20	16	15	12	11	8	4	4	2	1	1	

➔ Le statut mutationnel de *PIK3CA* ne permet pas de prédire le bénéfice de l'addition de pictilisib à fulvestrant
 NB : Mais RP positif oui

BOLERO-2: facteurs prédictifs (NGS)

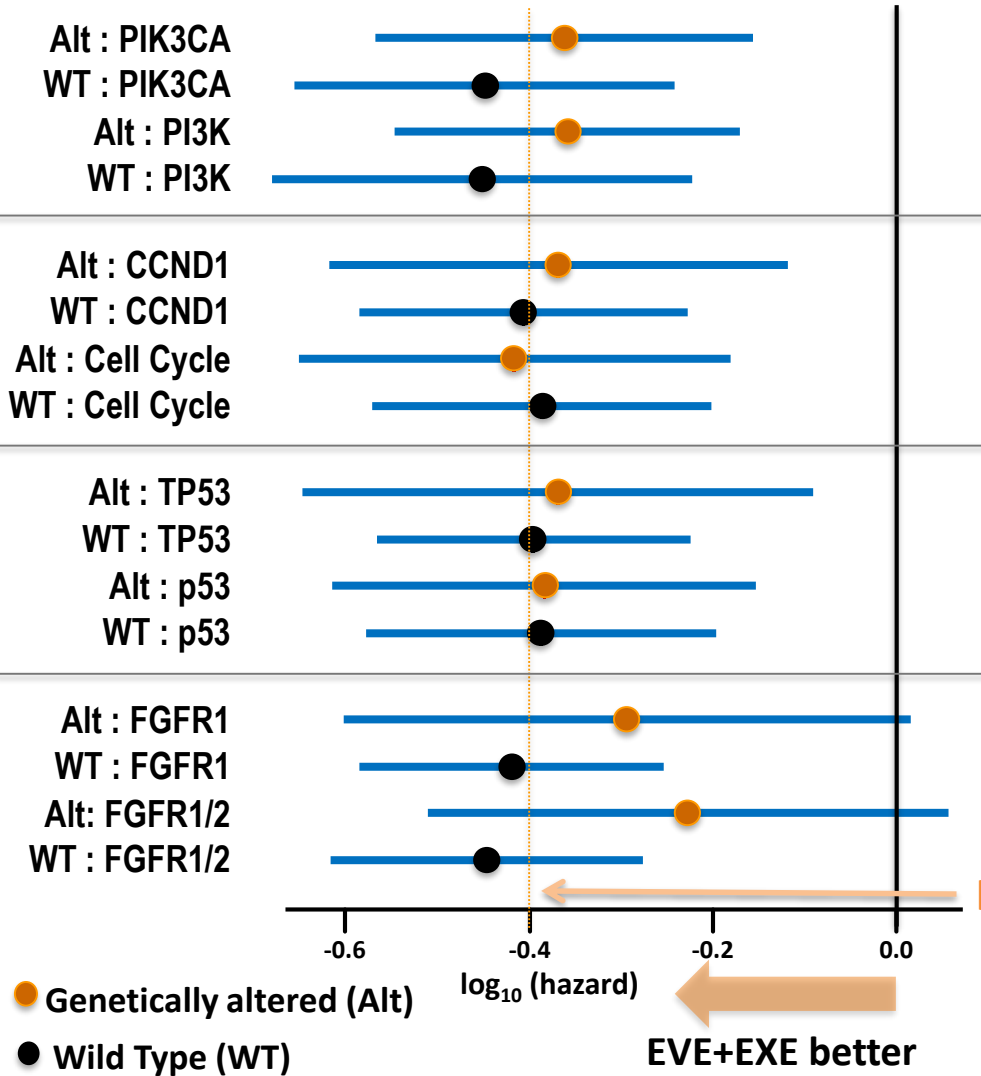
Everolimus + exémestane vs exémestane + pbo



← Tumor samples →

Mutation type
 Missense
 NS_FS_Splice_Indel
 Amplification
 Loss

BOLERO-2: facteurs prédictifs



Positive treatment effect in favor of everolimus across the various genetic marker subgroups

Pathway composition

- **PI3K:** PIK3CA, PTEN, AKT (**PIK3CA** Alt: 47.6%, total alteration: 55.5%)
- **Cell Cycle:** CCND1, CDK4, CDK6, CDKN2A, CDKN2B, (**CCND1** Alt: 31.3%, total alteration: 35.7%)
- **p53:** TP53, MDM2, MDM4 (**TP53** Alt: 23.3%, total alteration: 36.1%)
- **FGFR1/2:** FGFR1, FGFR2 (**FGFR1** Alt: 18.1%, total alteration: 21.1%)

BOLERO-2: facteurs prédictifs

Retrospective exploratory analysis results suggest

No predictive marker of EVE efficacy identified in subgroups defined by each of the 4 most frequently altered genes (*PIK3CA*, *CCND1*, *FGFR1*, *TP53*) or pathways (PI3K, cell cycle) when assessed individually

A greater benefit from EVE treatment derived in patients (76% of NGS population) with minimal genetic alterations in *PIK3CA/PTEN/CCND1* or *FGFR1/2* genes combined

Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

Facteurs prédictifs, conclusions

prédictif ?

mutations *PIK3CA*

N / EVE, inhib. pan-PI3K

Autres altérations de la voie :

délétions PTEN

N / EVE, inhib. pan-PI3K

Signatures protéiques

O ? / EVE

RP + (FERGI)

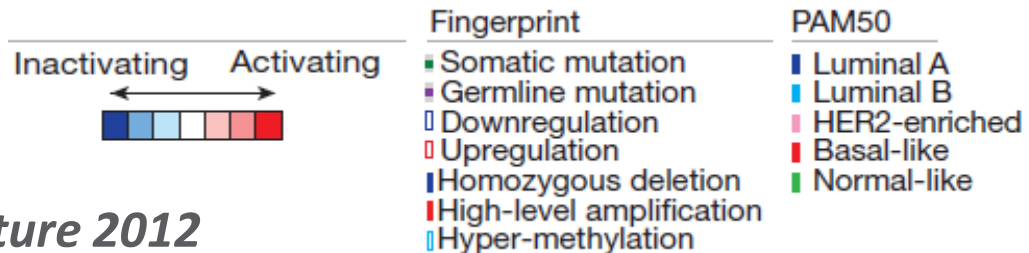
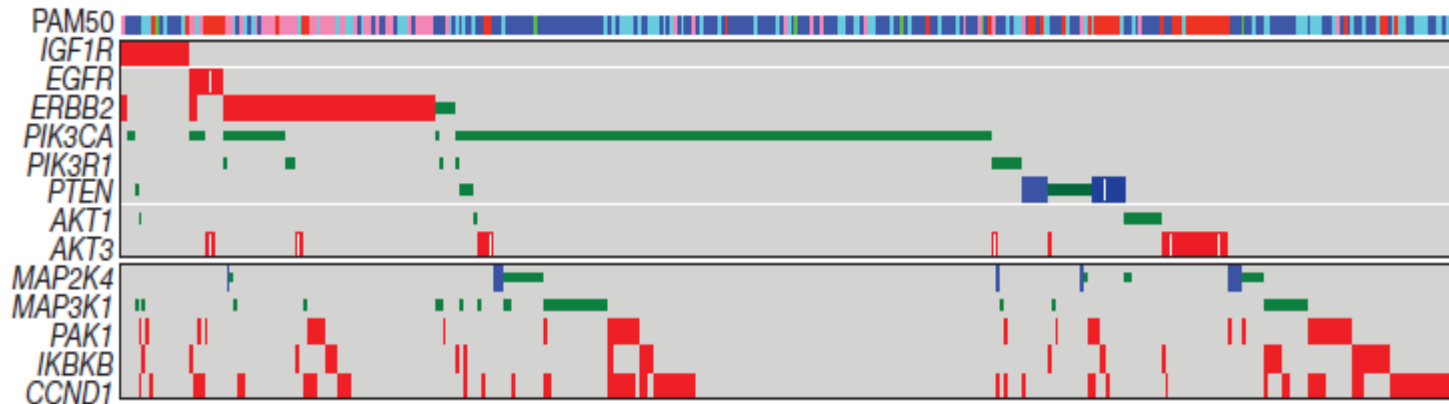
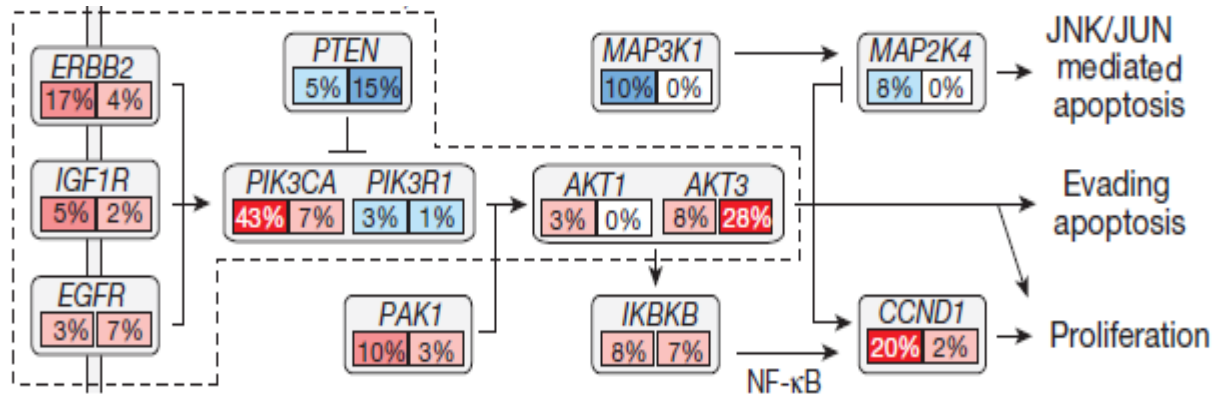
?

NGS (BOLERO-2)

peu d'Alt / EVE ?

→ Actuellement pas de facteur prédictif validé du bénéfice à l'inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR en association à une hormonothérapie → essais ++

Voie PI3K-AKT-mTOR et sous-types



The Cancer Genome Atlas Network, Nature 2012

Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

Autres sous-types

- **HER2 positif**

data préclinique : activation de la voie PI3K-AKT-mTOR: Résistance au TRASTU

essais

BOLERO 3

Andre, Lancet Oncol 2014

EVE + TRASTUZUMAB + NAVELBINE vs TRASTU + NVB

résistance au TRASTU & TAXANES

PFS : significatif mais modeste...> chez RH-

BOLERO 1

Hurvitz, Lancet Oncol 2015

EVE + TRASTUZUMAB + PACLITAXEL vs TRASTU + PACLI

résistance au TRASTU

PFS : non significatif, sauf RH-

en cours...

- **Triple négatif**

data préclinique...

Essais en cours

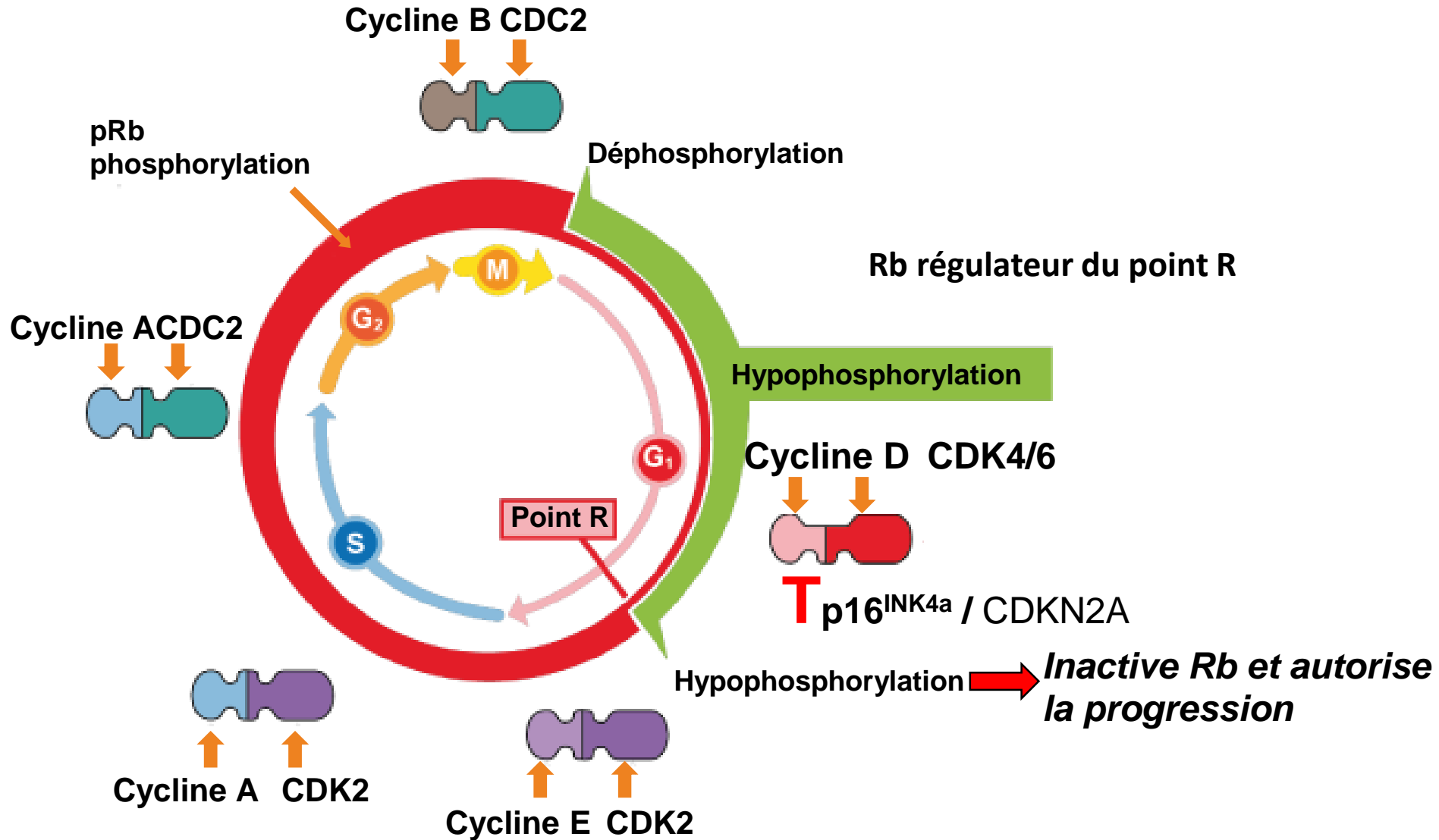
+ inhibiteurs de PARP

+ enzalutamide..

Voie de transduction et Hormonorésistance

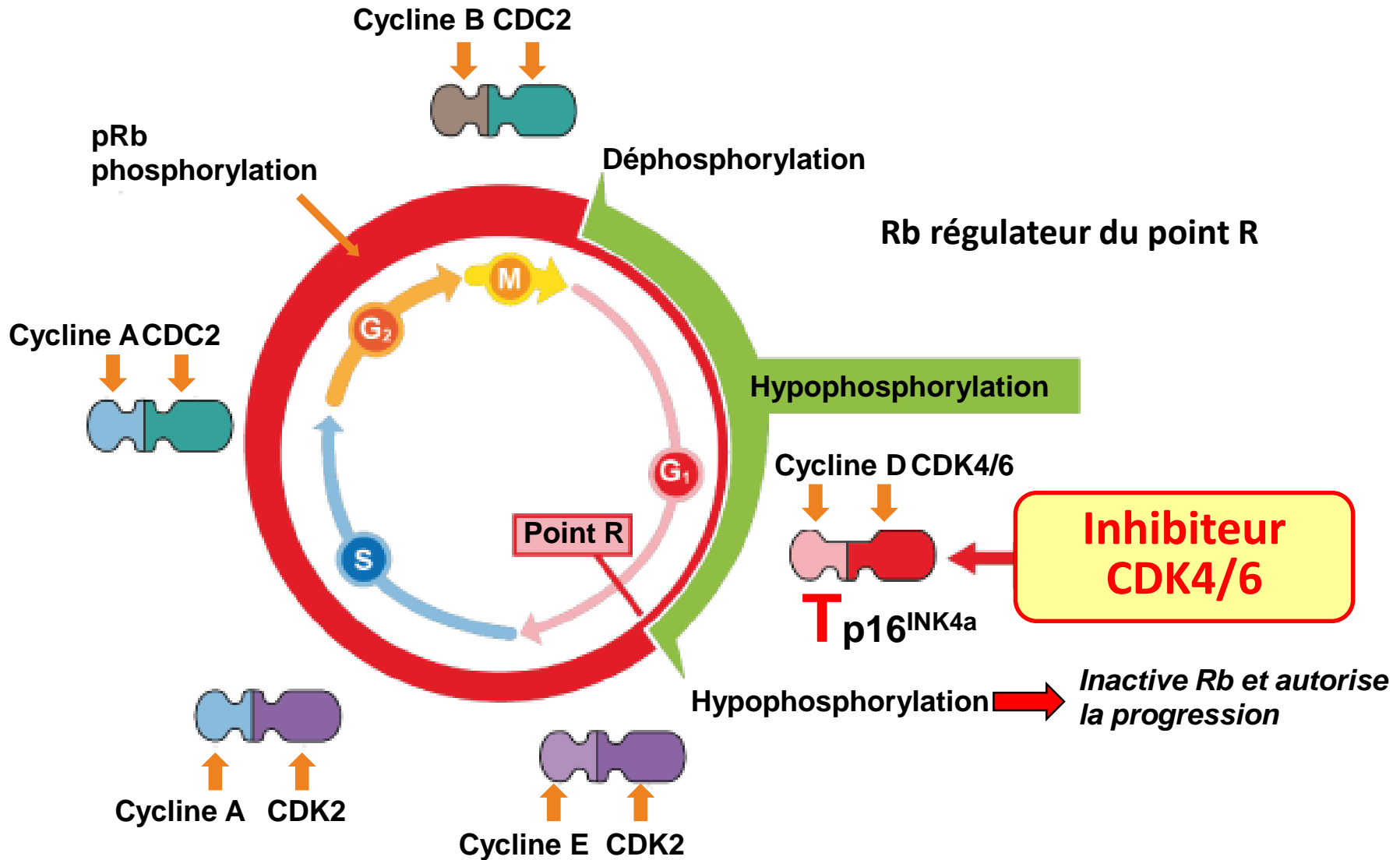
- ② Inhibition des RTK : EGFR, IGFR, FGFR
Multi-cibles
- ③ Inhibition de la voie PI3K/Akt/mTOR
- ④ Inhibition de l'angiogénèse
③
- ③ Inhibition de Src
- ④ Inhibition de CDK 4/6

Cycle cellulaire



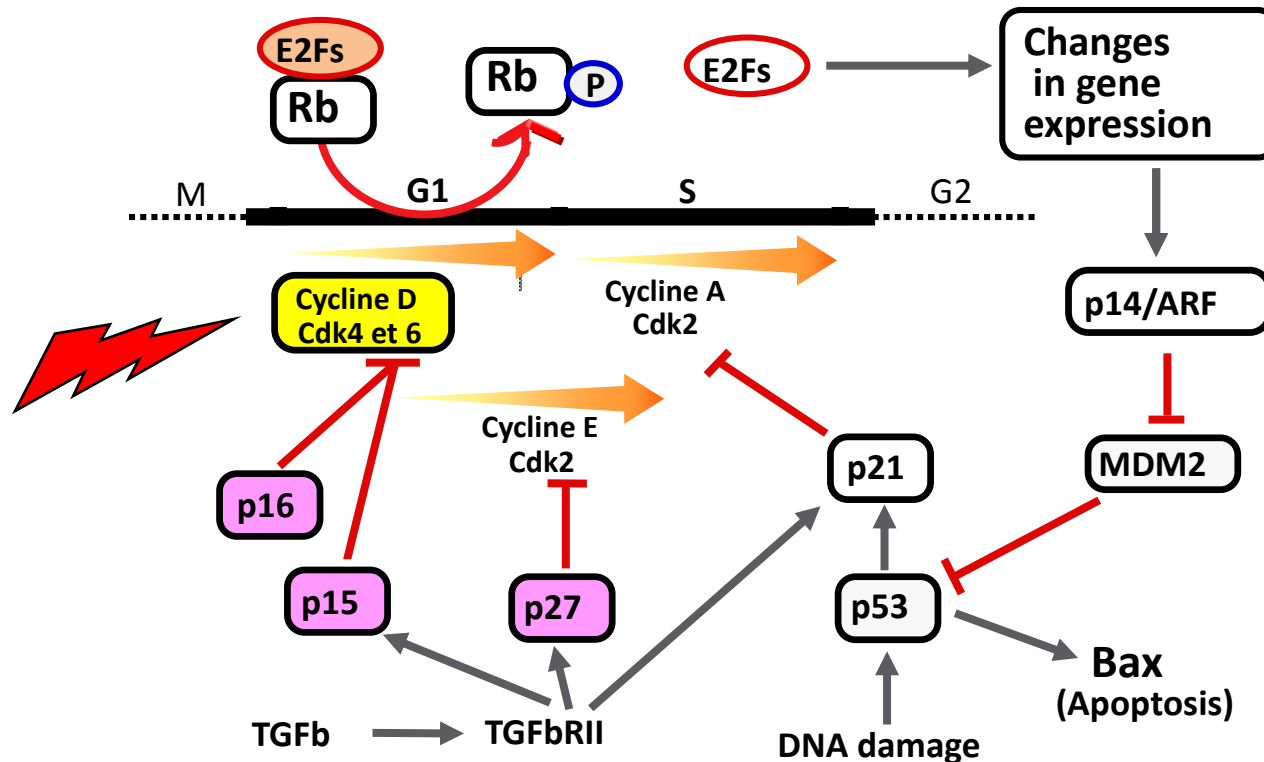
Cycle cellulaire

Inhibiteur de CDK (serine/threonine kinase)



Cycle cellulaire dans les luminaux B

- amplifications de *CCND1* (58%)
- surexpressions de *CDK4* ou *CDK6* (25%)
- mutations *p27* (1%), délétions *p16/p15* (20%)...



→ inhibiteurs de CDK 4/6, +/- autres

Hormonorésistance & Inhibition de CDK4/6

Les essais dans le cancer du sein avancé

Inhibition de CDK4/6

Les essais (completed)

PFS (m)

PALOMA-1 phase II
Finn, Lancet Oncol 2015

Palbo + LET vs LET

20,2 vs 10,2

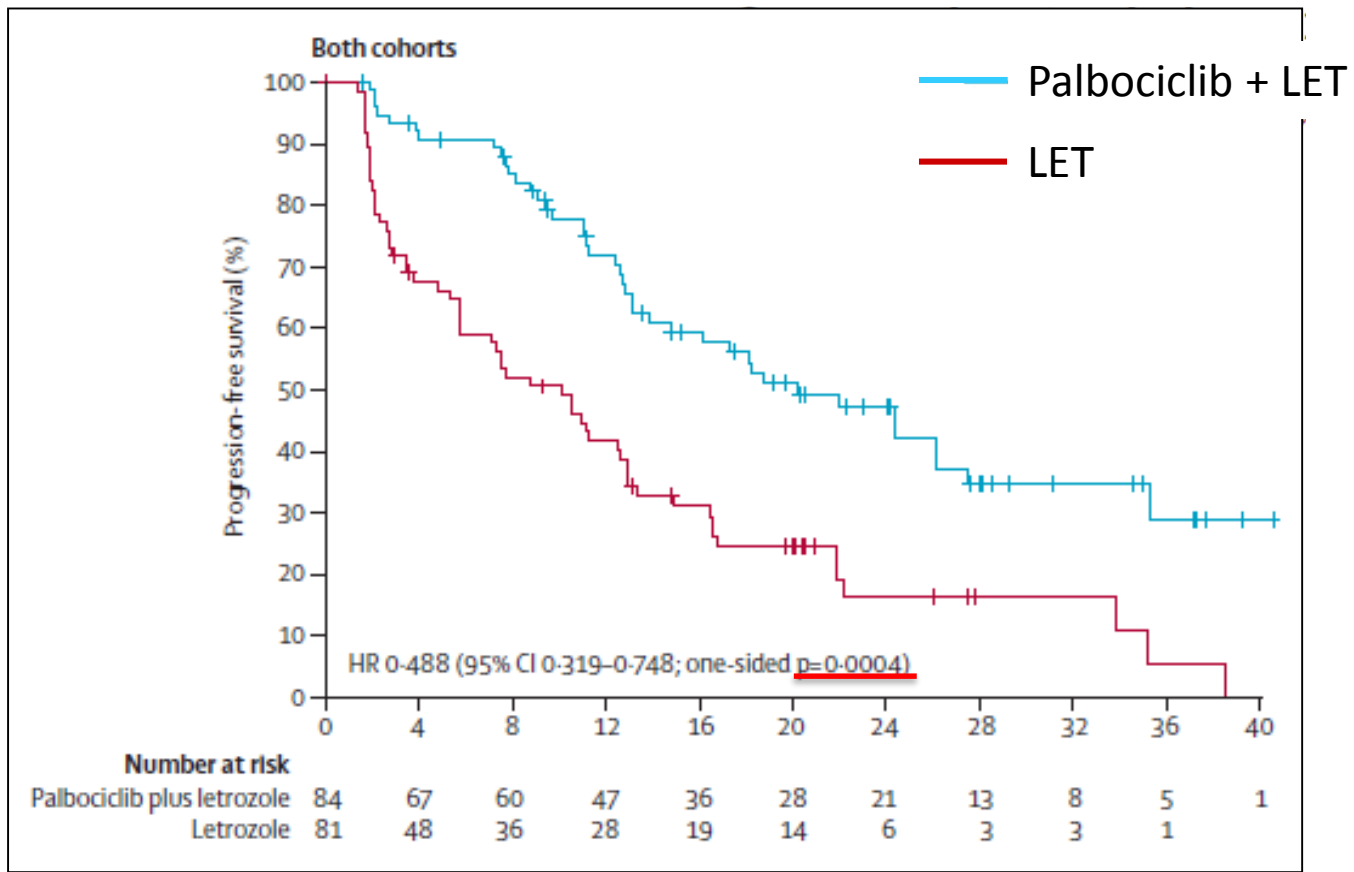
PALOMA-3 phase III
Turner, NEJM 2015

Palbo + FUL vs FUL
(+/- gosereline)

9,2 vs 3,8

PALOMA-1:PFS

The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer



165 pts

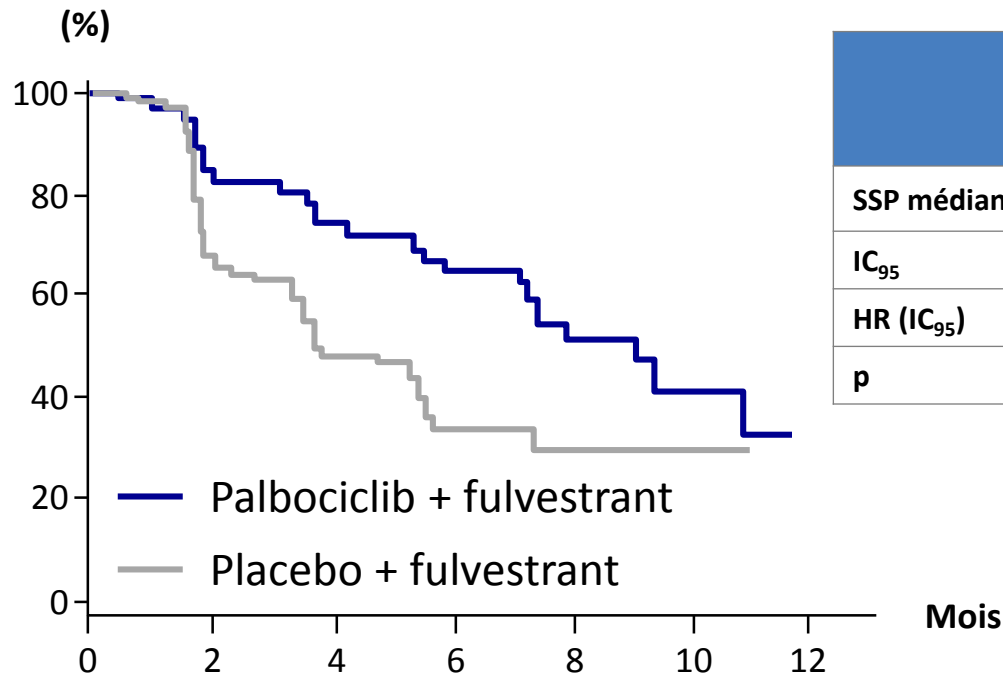
Pas de ttt préalable pour maladie avancée

Primary Endpoint = PFS

Significatif ++

PALOMA-3:PFS

Palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant + pbo



	Palbociclib + fulvestrant (n = 347)	Placebo + fulvestrant (n = 174)
SSP médiane, mois	9,2	3,8
IC ₉₅	(7,5-NA)	(3,5-5,5)
HR (IC ₉₅)	0,422 (0,318-0,560)	
p	<u>< 0,000001</u>	

Patientes à risque (n)

PAL + FUL	347	279	132	59	16	6
FUL	174	109	42	16	8	1

521 pts ratio 2:1 ; résistance primaire ou secondaire à hormonothérapie

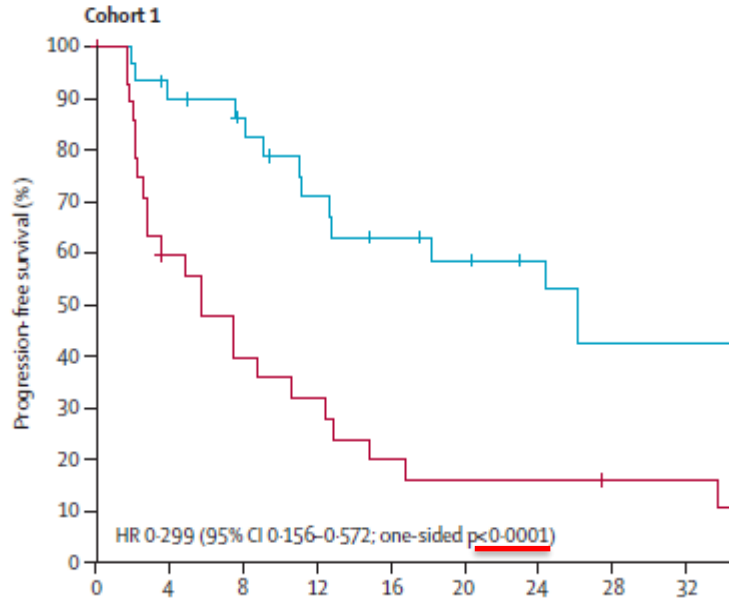
Patientes ménopausées ou non (goserelin)

Primary endpoint : PFS

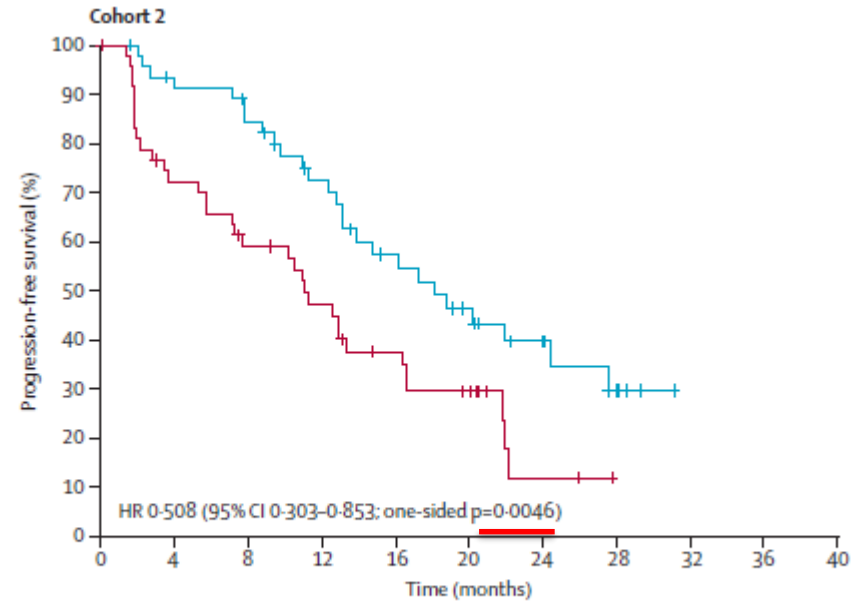
Significatif ++

PALOMA-1: facteurs prédictifs

Bénéfice du palbociclib indépendant de CCND1 amplif ou del de p16



Cohort 1
RH+ / HER2-



Cohort 2
RH+ / HER2-
Amplif CCND1 et/ou perte p16

Inhibition de CDK4/6

ATU de cohorte du Palbociclib (Ibrance®) : novembre 2015

Palbociclib est indiqué pour le traitement du cancer du sein avancé RH positif / HER2 négatif

- en association au fulvestrant
- chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique
- ayant reçu un traitement préalable ayant inclus un anti-aromatase et, sauf en cas d'intolérance, l'évérolimus
- ne pouvant pas être incluse dans un essai clinique en cours
- en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée

PALBOCICLIB: effets secondaires

30 % des patients

- Neutropénie
- Asthénie

10 % - 30 % des patients

- Anémie
- Diarrhées
- Nausées
- Thrombopénie, leucopénie
- Inappétence
- Constipation

< 10 % des patients

éruption cutanée, vomissements, alopécie, oedème des extrémités, céphalées, épistaxis, spasmes musculaires, mucite
douleurs articulaires, fièvre..

Inhibition de CDK4/6

Les essais (ongoing)

PALOMA-2 phase III

Palbo + LET vs LET

1^{ère} ligne, pas de résistance primaire à AI

MONALEESA-2 phase III

Ribociclib + LET vs LET

1^{ère} ligne

MONALEESA-3 phase III

Ribociclib + FUL vs FUL

1^{ère} ou 2^{ème} ligne

MONARCH 2 phase III

Abemaciclib + FUL vs FUL

MONARCH 3 phase III

Abema + ANA ou LET vs ANA ou LET

1^{ère} ligne

Inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR

Inhibition des CDK 4/6

Une avancée certaine dans la prise en charge
de la maladie avancée RH+/HER2-

EVEROLIMUS	validé
Autres inhibiteurs de la voie PI3K-AKT-mTOR	à suivre
PALBOCICLIB	validé..
Autres inhibiteurs de CDK 4/6	à suivre
Combinaison	en cours
inhib. PI3K-AKT-mTOR + anti MEK/ PARP/CDK 4/6...	