

Stratégie thérapeutique dans le cancer du sein métastatique HER2 positif en 2013

Luis Teixeira
M.D., Ph.D.

Centre des Maladies du Sein

Situation Métastatique

Traitement de 1^{ère} ligne

Principaux essais en 1^{ère} ligne métastatique HER2 positifs

- Chimiothérapie +/- Trastuzumab ou Lapatinib
 - Chimiothérapie +/- trastuzumab
 - Chimiothérapie +/- trastuzumab vs. Lapatinib (MA31)
- Hormonothérapie +/- Trastuzumab ou Lapatinib
 - Hormonothérapie +/- Trastuzumab (TAnDEM)
 - Hormonothérapie +/- Lapatinib (EGF 3008)
- Double blocage anti-HER2 (perspective a court terme)
 - Chimiothérapie + trastuzumab +/- Pertuzumab (CLEOPATRA)

Principaux essais randomisés de chimiothérapie associé au Trastuzumab En 1^{ère} ligne

	Slamon et al	Marty et al
Phase	III	II
Nbre de patients	489	186
Chimiothérapie + Trastuzumab	AC (N=281) vs. Paclitaxel (N= 188)	Docetaxel
Cross-over	72%	57%
Taux de réponse %	50 vs.32 p<0.001	61 vs. 34 p= 0.0002
TTP médiane mois	7.4 vs. 4.6 p<0.001	11.7 vs. 6.1 p= 0.0001
OS médiane mois	25.1 vs. 20.3 p= 0.046	31.2 vs. 22.7 p= 0.0325

Slamon et al. NEJM 2001, Marty et al. JCO 2005

Etude HERNATA

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

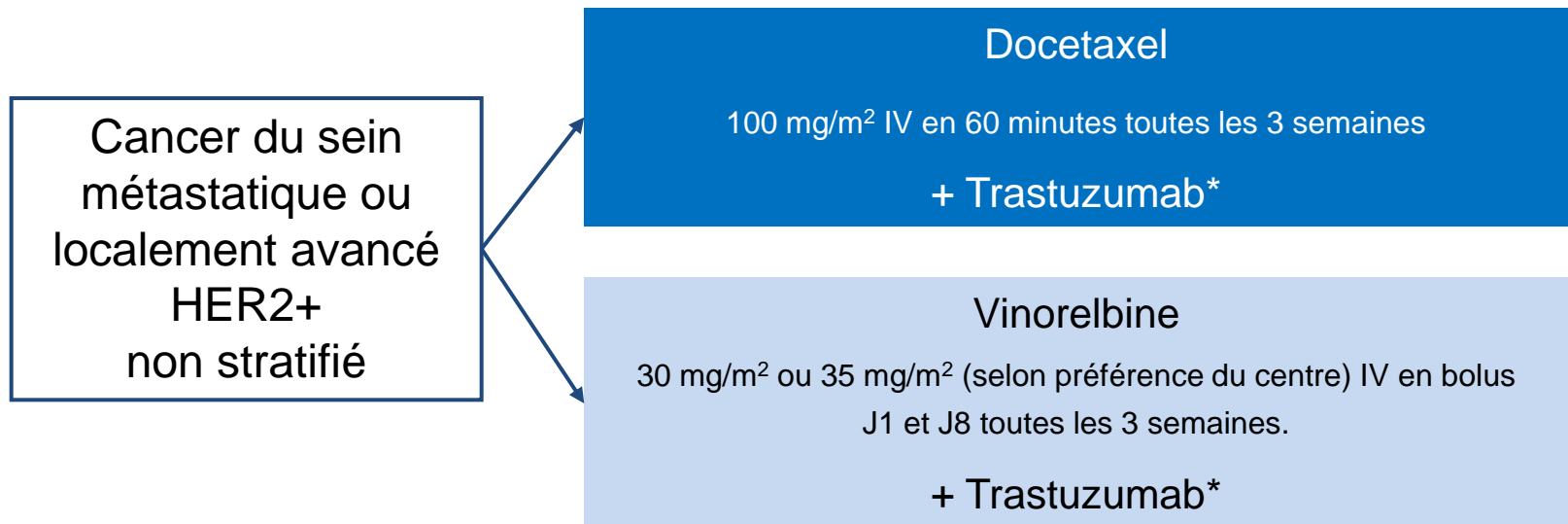
ORIGINAL REPORT

Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: The HERNATA Study

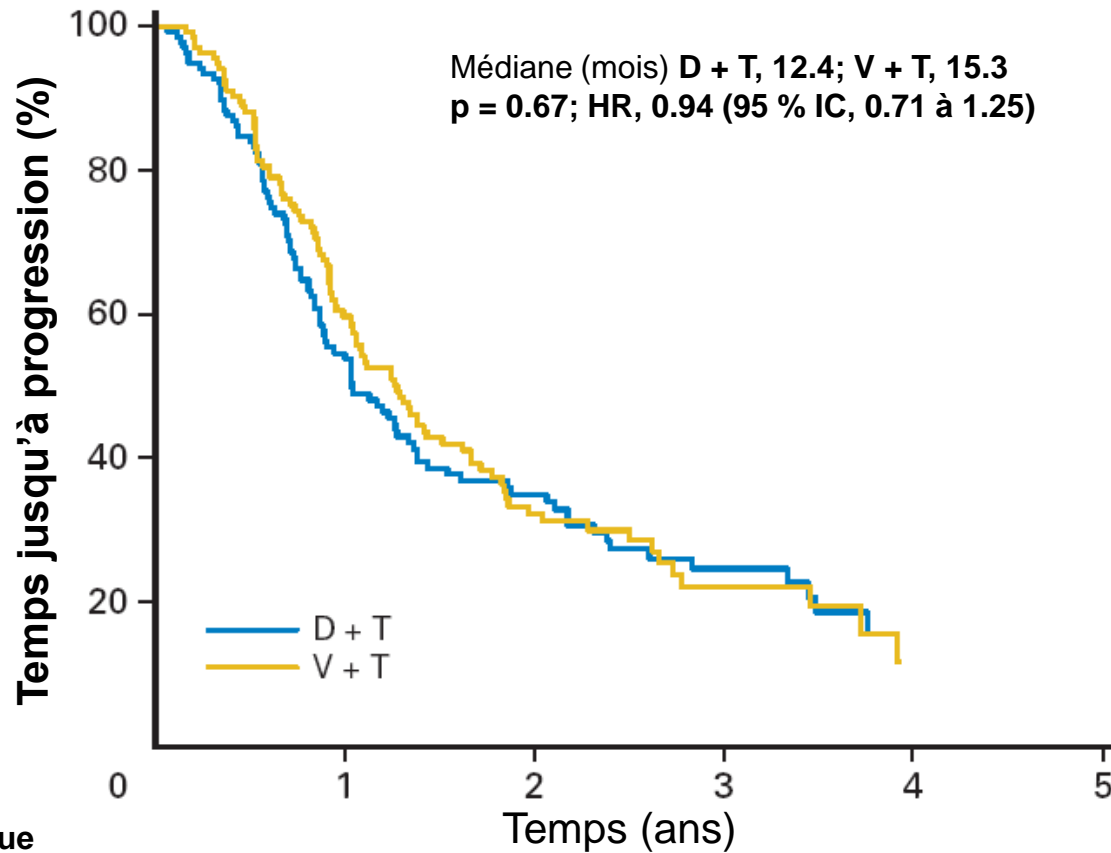
Michael Andersson, Elisabeth Lidbrink, Karsten Bjerre, Erik Wist, Kristin Enevoldsen, Anders B. Jensen, Per Karlsson, Ulla B. Tange, Peter G. Sørensen, Susanne Møller, Jonas Bergh, and Sven T. Langkjer

Etude HERNATA

- Etude de phase III randomisée, multicentrique, conduite au Danemark, Suède et Norvège.
- Objectif principal : Temps jusqu'à progression (TTP)
- Objectifs secondaires : Survie globale, survie à 1 an, taux de réponse, Temps jusqu'à échec au traitement, tolérance.



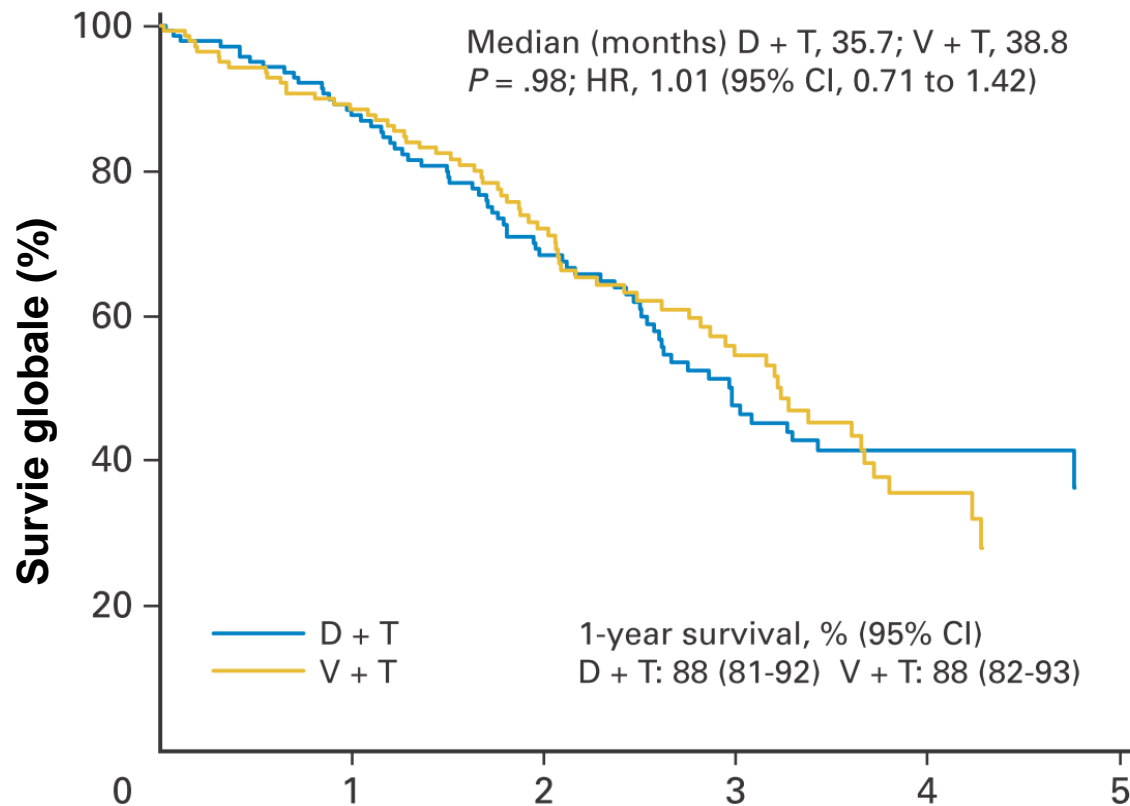
Etude HERNATA



Nbre à risque

D + T	143	66	34	14	5	0
V + T	141	76	31	13	2	0

Etude HERNATA



Nbre à risque

D + T	143	116	80	39	16	3
V + T	141	120	77	41	12	0

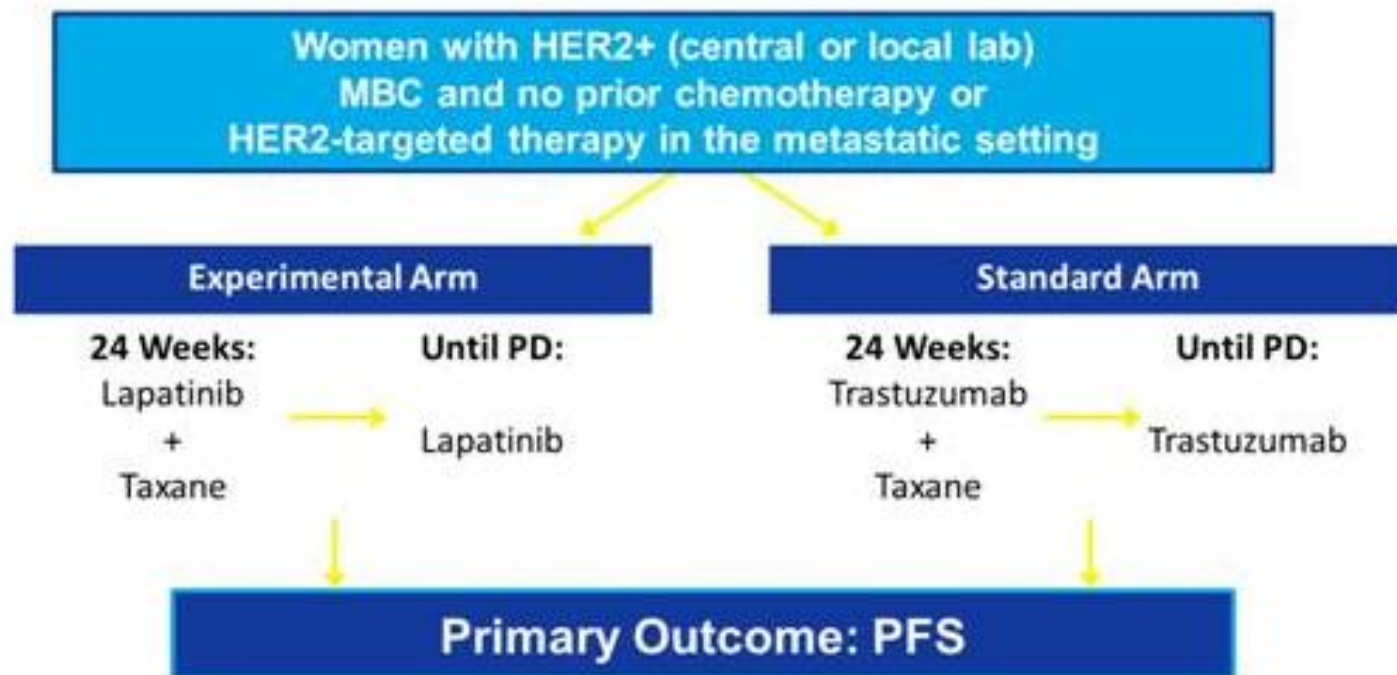
Situation Métastatique
Traitement de 1^{ère} ligne:
Hormonothérapie

Principaux essais randomisés d'hormonothérapie associé au Trastuzumab En 1^{ère} ligne

	Kaufman et al TanDEM	Johnston et al
Endocrine therapy	Anastrozole	Letrozole
Anti-HER2	Trastuzumab	Lapatinib (1500mg)
Phase	III	III
Nbre de patients	207	219
Cross-over	70%	non
Evaluation réponse	Par investigateur et indépendante	Par l'investigateur
TTP médiane mois	4.8 vs. 2.4 HR 0.63, p= 0.0016	8.2 vs. 3.0 HR 0.71, p= 0.019
OS médiane mois	28.5 vs. 23.9 p= 0.325	32.3 vs. 33.3 p= 0.188

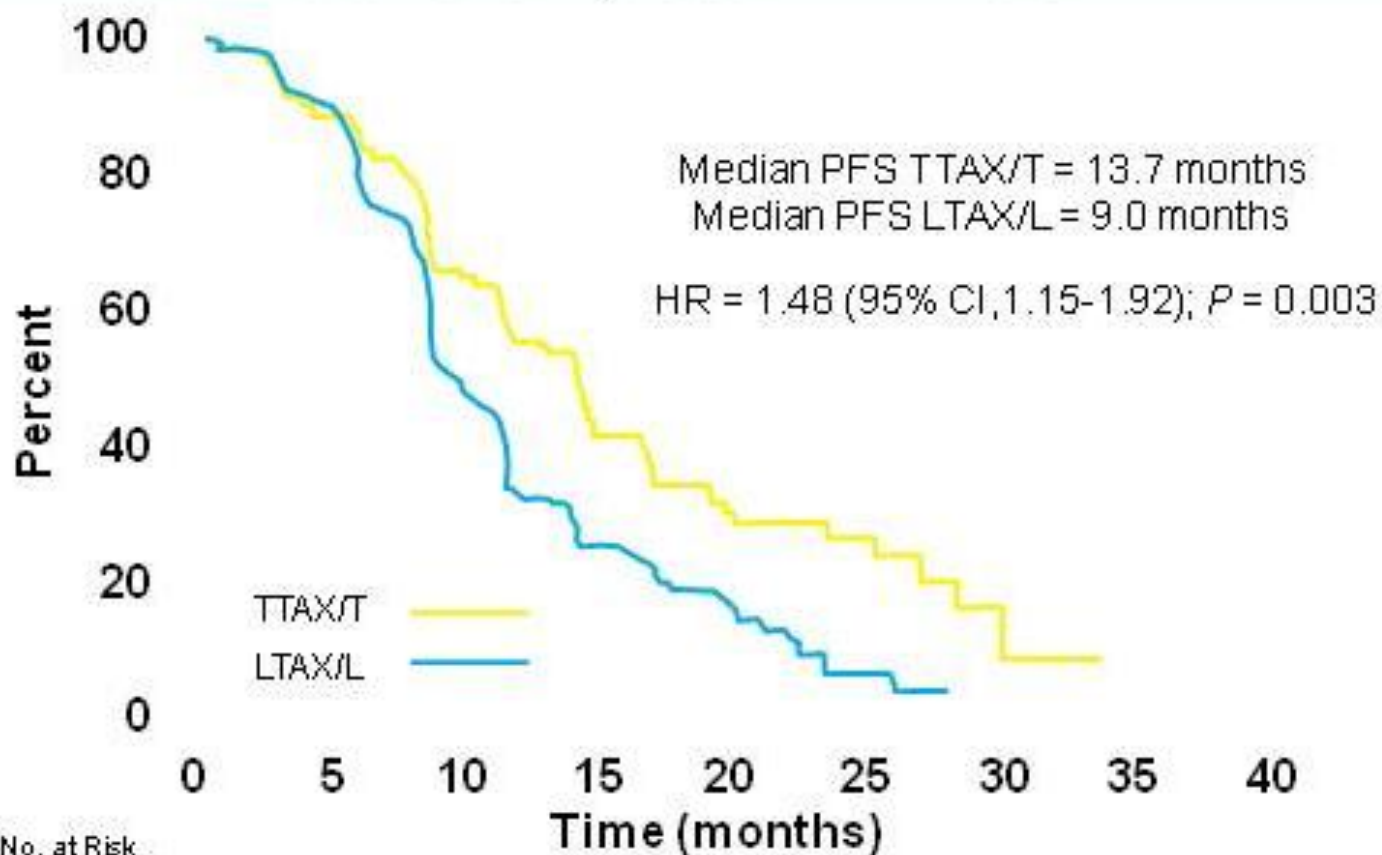
Situation Métastatique
Traitement de 1^{ère} ligne:
Lapatinib?

MA.31/EGF108919: Design



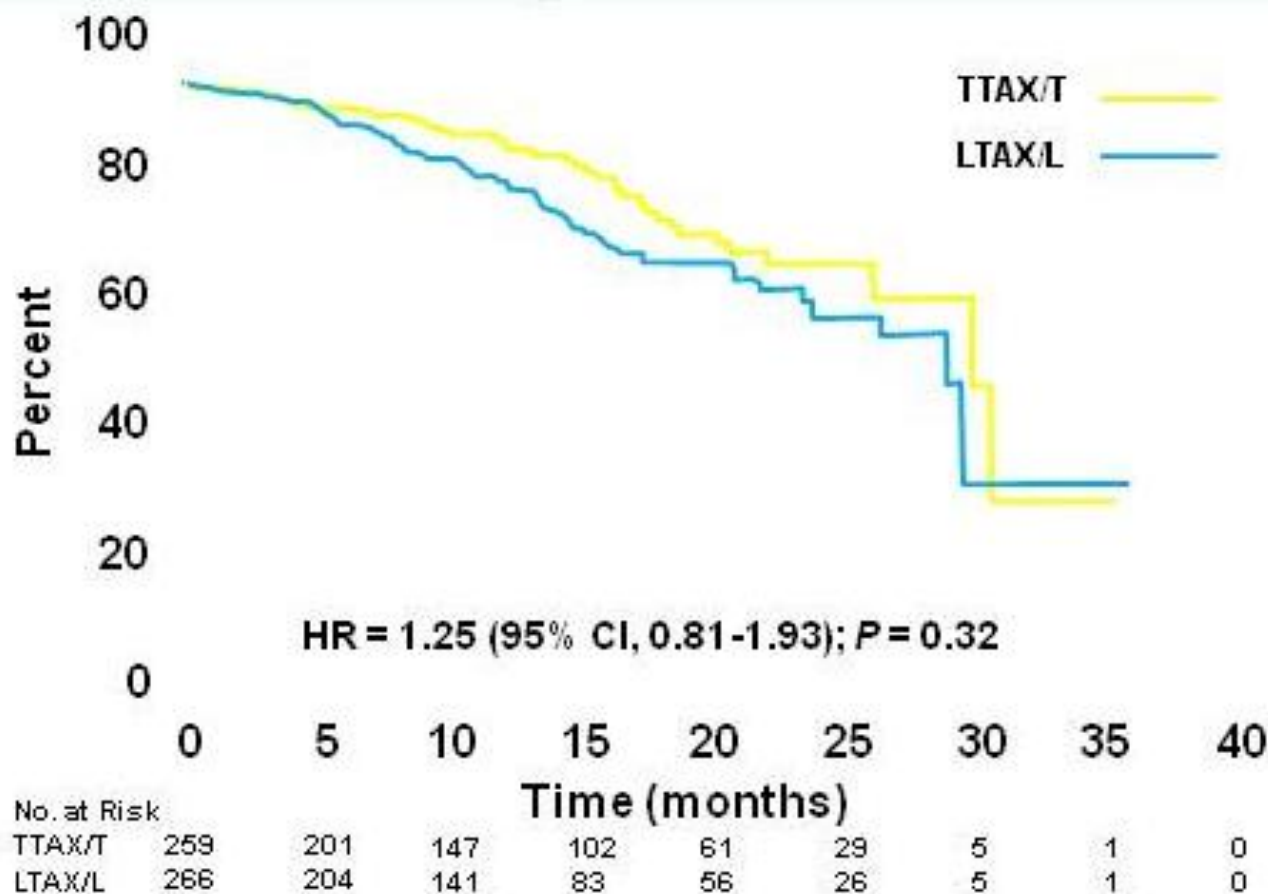
- Taxane: Paclitaxel 80 mg/m² IV weekly (3 of 4) or Docetaxel 75 mg/m² IV every 3 weeks
- Anti-HER2/neu therapy:
 - Lapatinib (L) 1250 mg PO daily + taxane; monotherapy 1500 mg PO daily
 - Trastuzumab (T):

MA.31/EGF108919: PFS in Centrally Confirmed HER2+



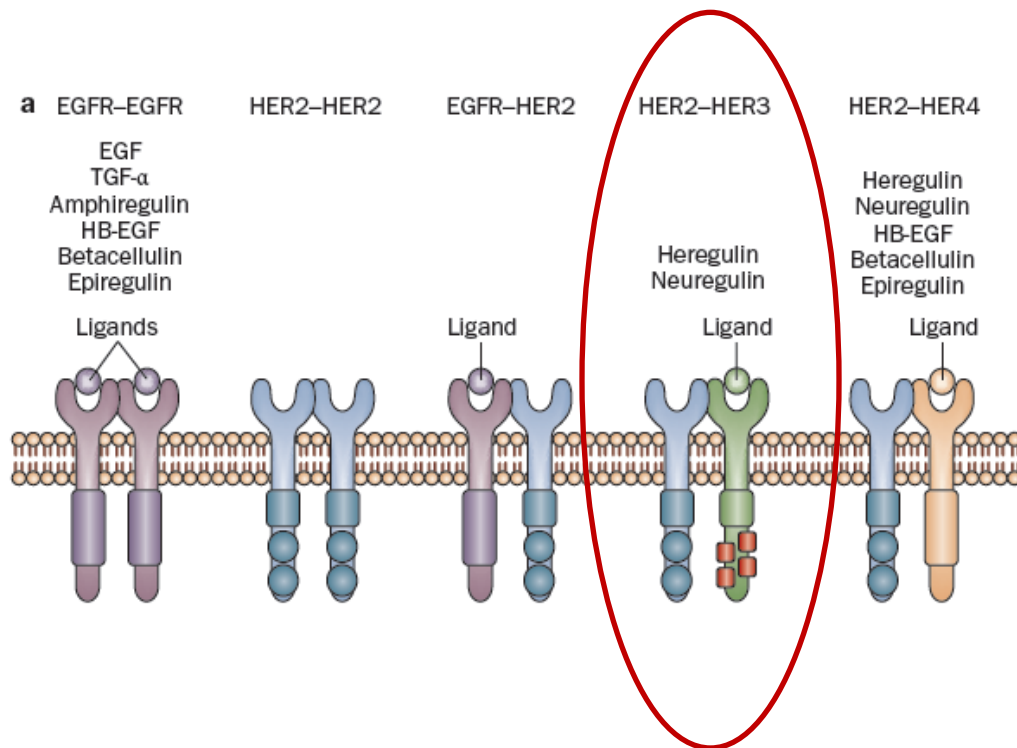
No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40
TTAX/T	259	181	93	39	20	8	1	0	0
LTAX/L	266	178	71	30	10	2	0	0	0

MA.31/EGF108919: OS in Centrally Confirmed HER2+



Perspective à (très) court terme

Famille HER



doi:10.1038/nature05474

nature

LETTERS

Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3

Natalia V. Sergina¹, Megan Rausch¹, Donghui Wang¹, Jimmy Blair², Byron Hann¹, Kevan M. Shokat² & Mark M. Moasser¹

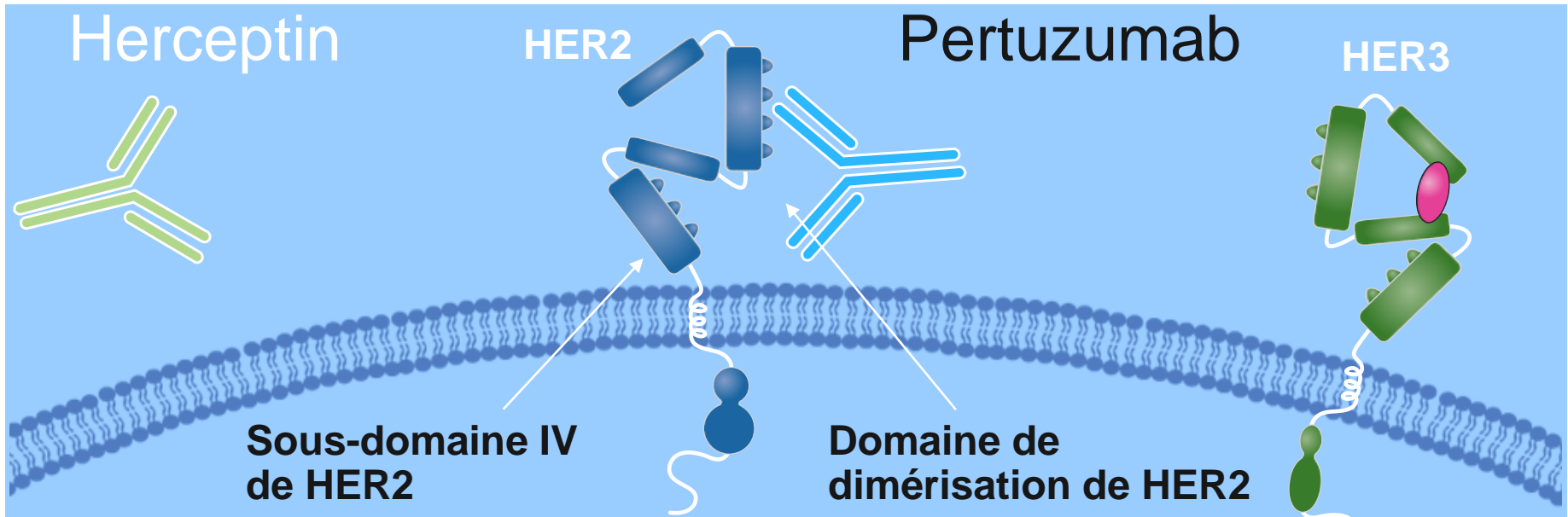
Research Article

A Central Role for HER3 in *HER2*-Amplified Breast Cancer: Implications for Targeted Therapy

Si Tuen Lee-Hoeflich,¹ Lisa Crocker,² Evelyn Yao,² Thinh Pham,¹ Xander Munroe,¹ Klaus P. Hoeflich,² Mark X. Sliwkowski,² and Howard M. Stern¹

Departments of ¹Pathology and ²Translational Oncology, Genentech, Inc., South San Francisco, California

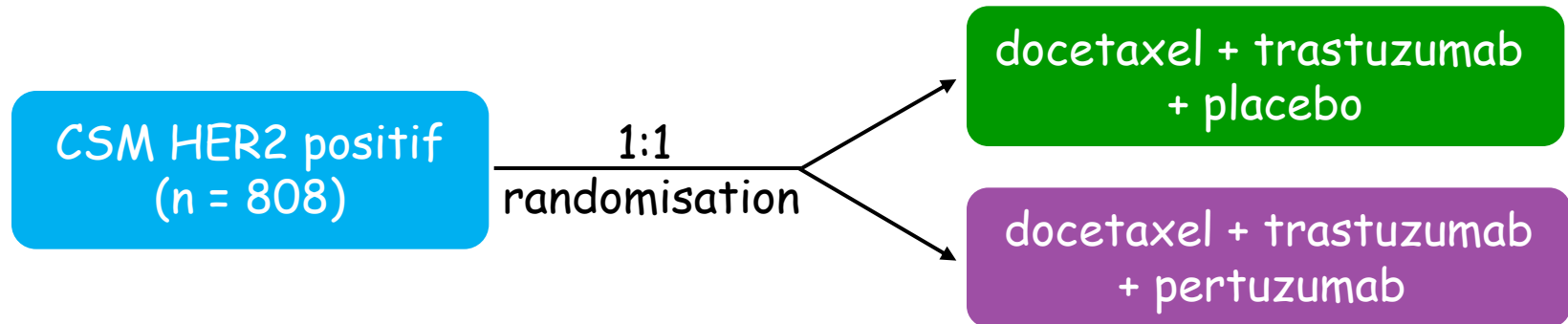
Herceptin et pertuzumab se lient à des domaines différents de HER2



- Herceptin n'inhibe pas la dimérisation HER2
- Herceptin empêche la multiplication du récepteur HER2 à la surface de la cellule.
- Herceptin bloque la voie de signalisation HER2.
- Herceptin présente les cellules à la destruction par le système immunitaire (ADCC).

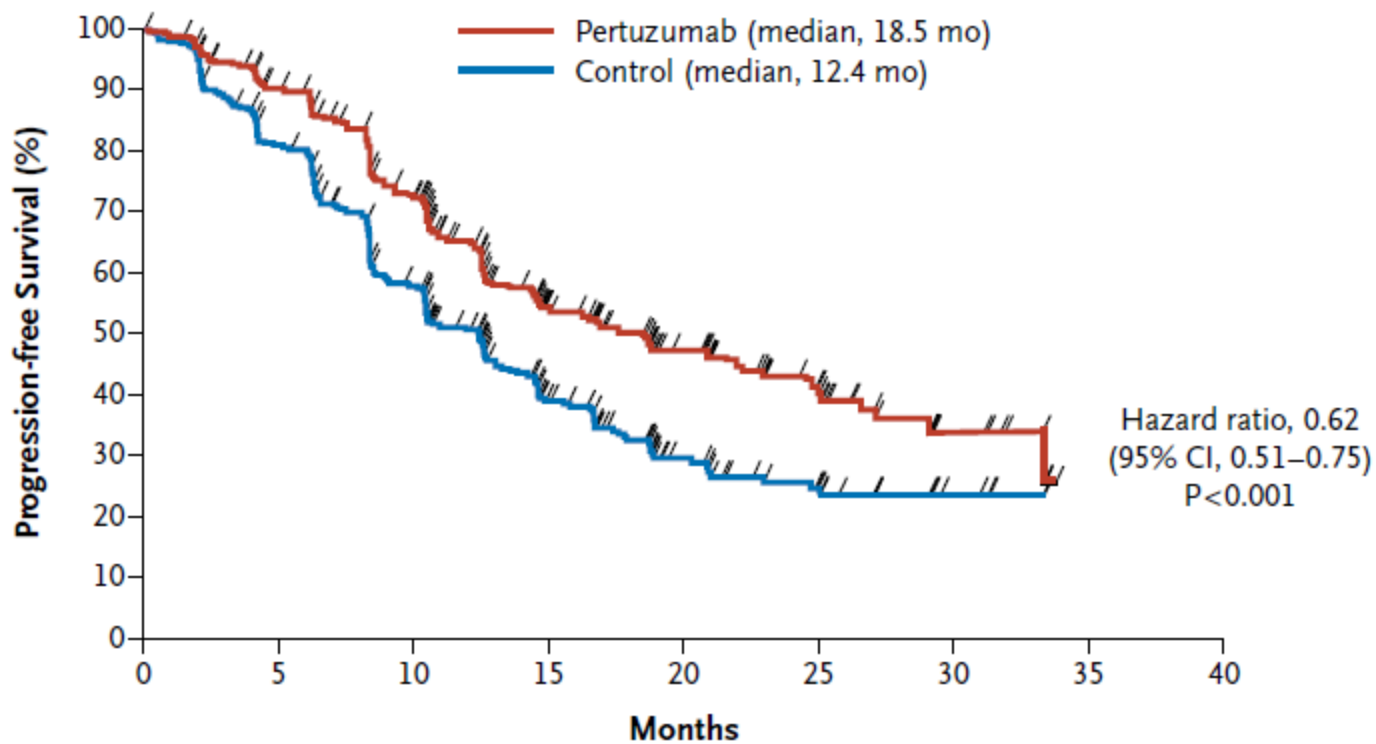
- Pertuzumab inhibe la formation de dimères avec HER2.
- Pertuzumab présente les cellules à la destruction par le système immunitaire (ADCC).
- Pertuzumab n'empêche pas la multiplication du récepteur HER2 à la surface de la cellule.

CLEOPATRA



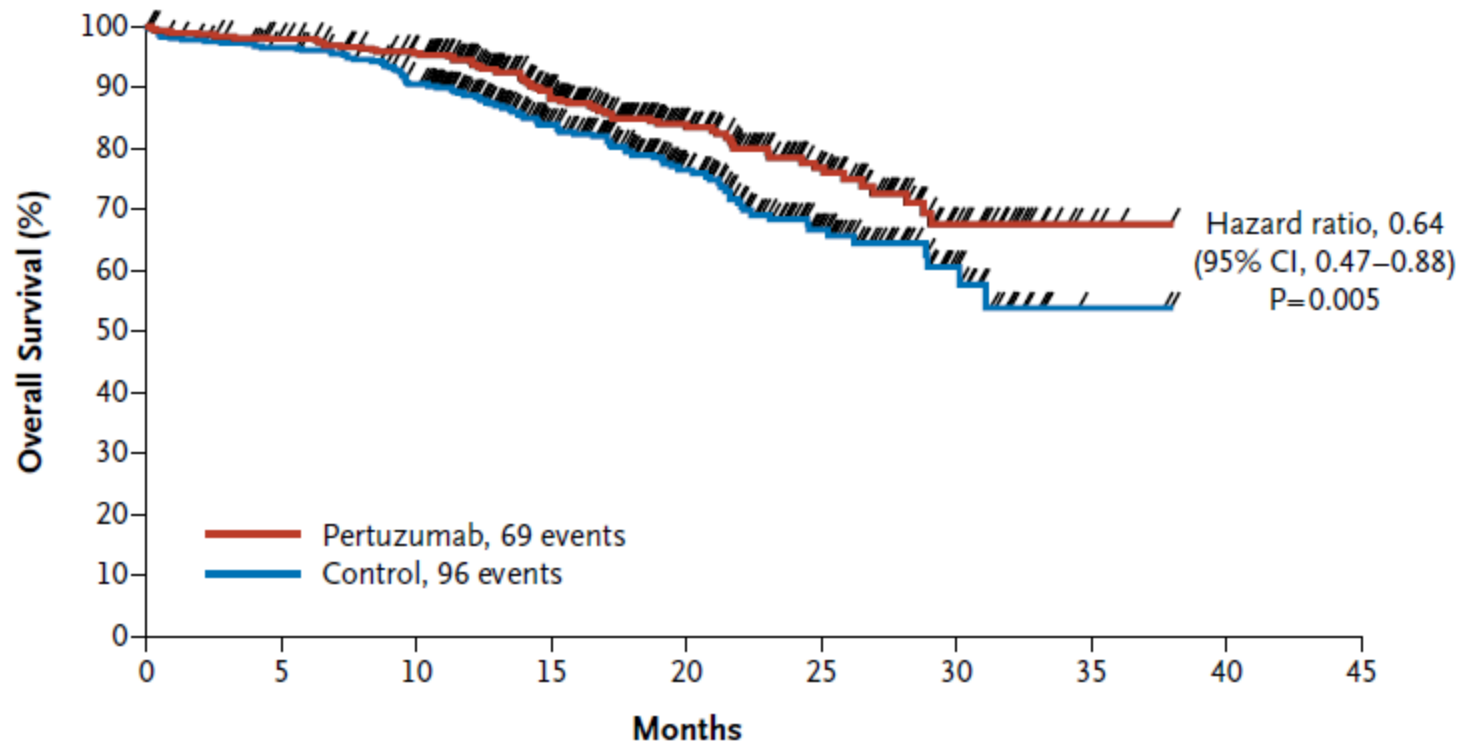
- Critère principal
 - PFS (revue indépendante)
- Critères secondaires
 - Survie globale
 - PFS (selon investigateurs)
 - Taux de réponse objective et durée de réponse
 - Profil de tolérance
 - Temps jusqu'à progression des symptômes (FACT Trial Outcome Index)
 - Evaluation des biomarqueurs

A Independently Assessed Progression-free Survival



No. at Risk

Pertuzumab	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Control	406	311	209	93	42	17	7	0	0



No. at Risk

Pertuzumab	402	387	367	251	161	87	31	4	0	0
Control	406	383	347	228	143	67	24	2	0	0

Traitements antérieurs

	Placebo + trastuzumab + docétaxel (n = 406)	Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel (n = 402)
Précédente chimiothérapie (néo)adjuvante,		
Oui	192 (47,3)	184 (45,8)
Non	214 (52,7)	218 (54,2)
Composants de la thérapie (néo)adjuvante*, n (%)		
Anthracycline	164 (40,4)	150 (37,3)
Hormones	97 (23,9)	106 (26,4)
Taxane	94 (23,2)	91 (22,6)
Trastuzumab	41 (10,1)	47 (11,7)

Traitements antérieurs

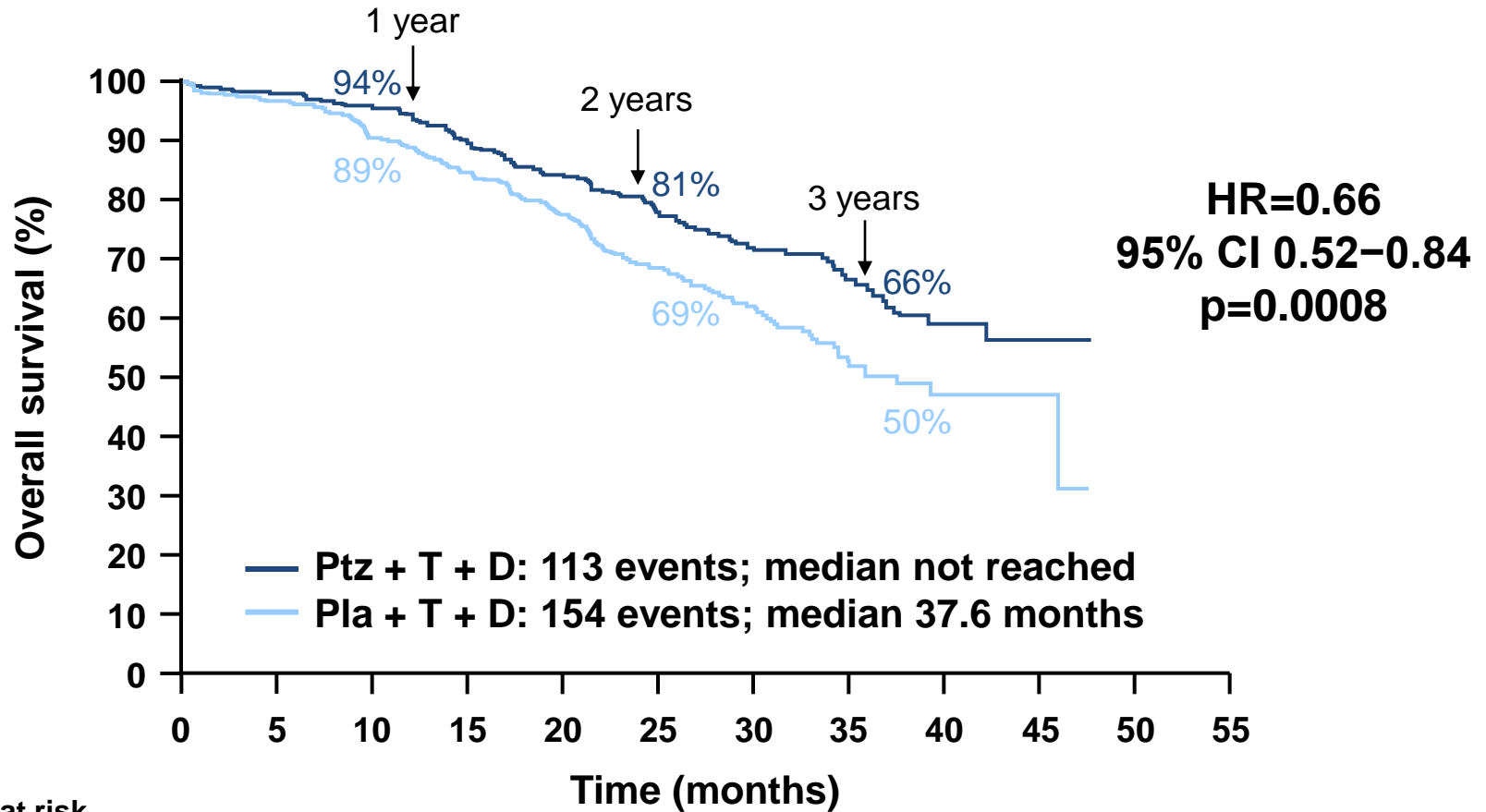
	Placebo + trastuzumab + docétaxel PFS médiane, mois	Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel PFS médiane, mois	Hazard ratio (IC)
Traitement antérieur par trastuzumab en (néo)adjuvant (n = 88)	10,4	16,9	0,62 (0,35–1,07)
Pas de traitement antérieur par trastuzumab en (néo)adjuvant (n = 288)	12,6	21,6	0,60 (0,43–0,83)

Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line MBC

Sandra M. Swain,¹ Sung-Bae Kim,² Javier Cortés,³ Jungsil Ro,⁴ Vladimir Semiglazov,⁵ Mario Campone,⁶ Eva Ciruelos,⁷ Jean-Marc Ferrero,⁸ Andreas Schneeweiss,⁹ Adam Knott,¹⁰ Emma Clark,¹⁰ Graham Ross,¹⁰ Mark C. Benyunes,¹¹ and José Baselga¹²

¹Washington Cancer Institute, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC; ²Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; ³Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; ⁴Center for Breast Cancer, National Cancer Center, Goyang, South Korea; ⁵NN Petrov Research Institute of Oncology, St Petersburg, Russia; ⁶Institut de Cancérologie de l'OUEST, Centre René Gauducheau, Saint Herblain-Nantes, France; ⁷University Hospital 12 de Octubre, Medical Oncology Department, Madrid, Spain; ⁸Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; ⁹National Center for Tumor Diseases, University Hospital, Heidelberg, Germany; ¹⁰Roche Products Limited, Welwyn, United Kingdom; ¹¹Genentech, South San Francisco, CA; ¹²Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Memorial Hospital, New York, NY

Kaplan-Meier curves of the confirmatory overall survival analysis



- Stopping boundary for concluding statistical significance at this second interim analysis was $p \leq 0.0138$
- D, docetaxel; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab; T, trastuzumab

Profil de toxicité cardiaque

n (%)	Placebo + trastuzumab + docetaxel		Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	
	May 2011 (n=397)	May 2012 (n=396)	May 2011 (n=407)	May 2012 (n=408)
LVSD (all grades)	33 (8.3)	34 (8.6)	18 (4.4)	22 (5.4)
Symptomatic LVSD	7 (1.8)	7 (1.8)	4 (1.0)	5 (1.2)
LVEF decline to <50% and by ≥10% points from baseline*	25/379 (6.6)	28/378 (7.4)	15/393 (3.8)	18/394 (4.6)
LVEF recovery to ≥50%*	18/25 (72.0)	25/28 (89.3)	13/15 (86.7)	16/18 (88.9)

Toxicités Grade ≥ 3

Événement indésirable, n (%)	Placebo	Pertuzumab
	+ trastuzumab + docétaxel (n = 397)	+ trastuzumab + 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)

Traitement après progression
sous Trastuzumab

Traitement après progression sous Trastuzumab

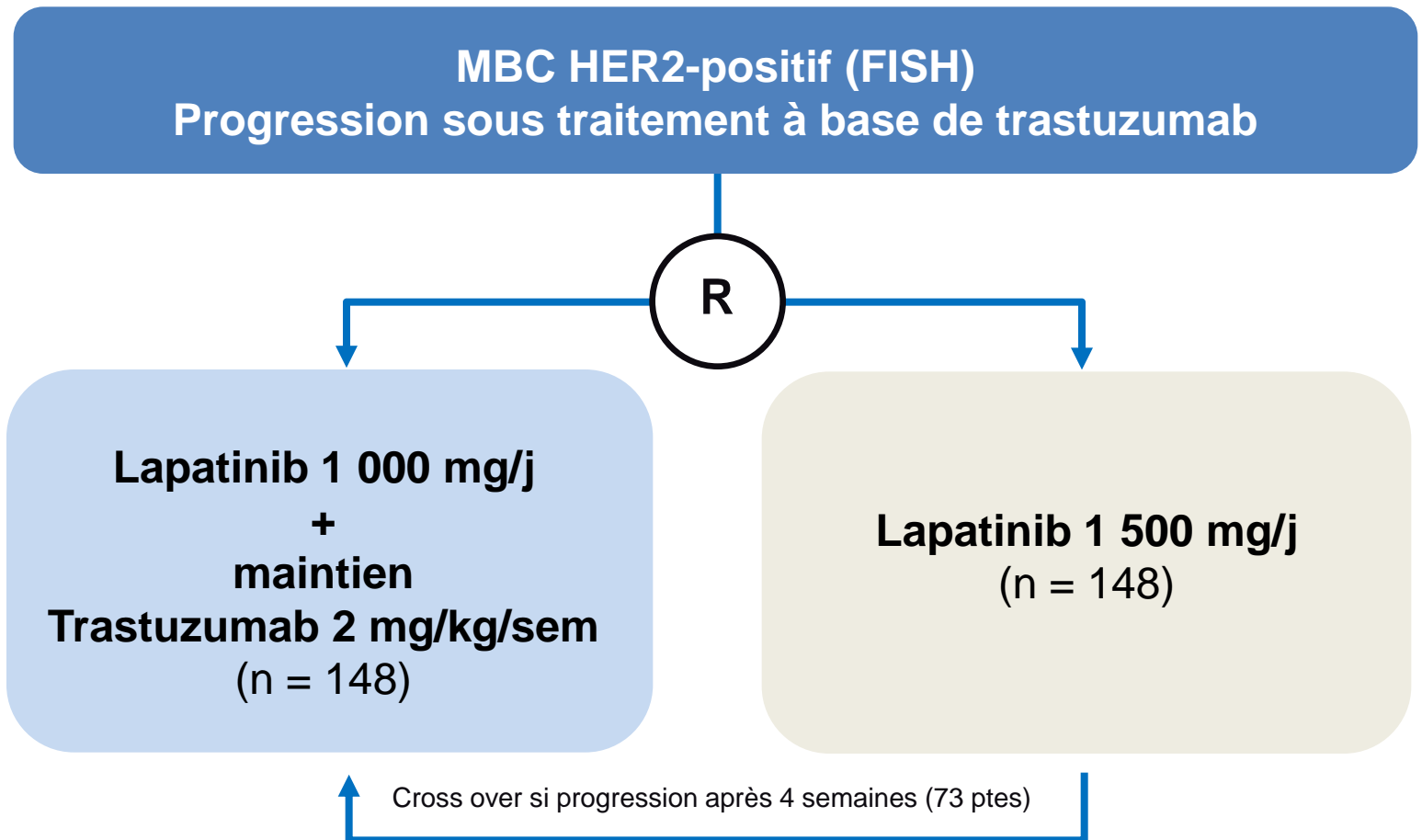
- Chimiothérapie +/- anti-HER2
 - capecitabine +/- Lapatinib (EGF100151)
 - Capecitabine +/- Trastuzumab (GBG26)
 - Chimiothérapie + Lapatinib ou Trastuzumab (CEREBREL)
- Double blocage anti-HER2
 - Lapatinib vs. Lapatinib/Trastuzumab (EGF104900)
- T-DM1
 - T-DM1 vs. Capecitabine/Lapatinib (EMILIA)

	Cameron et al EGF100151	Von Minckwitz et al GBG26/BIG3-05
Phase	III	III
Nbre de patients	399	482
Anti-HER2	Lapatinib vs. placebo	Trastuzumab vs. 0
Chimiothérapie	Capécitabine	Capécitabine
PFS médiane mois	8.4 vs. 4.4 HR 0.49, p <0.001	8.2 vs. 5.6 HR 0.69, p= 0.0338
OS médiane mois	17.5 vs. 15.1 HR 0.87, p= 0.210	24.9 vs. 20.6 HR 0.94, p= 0.73

Le double Blocage

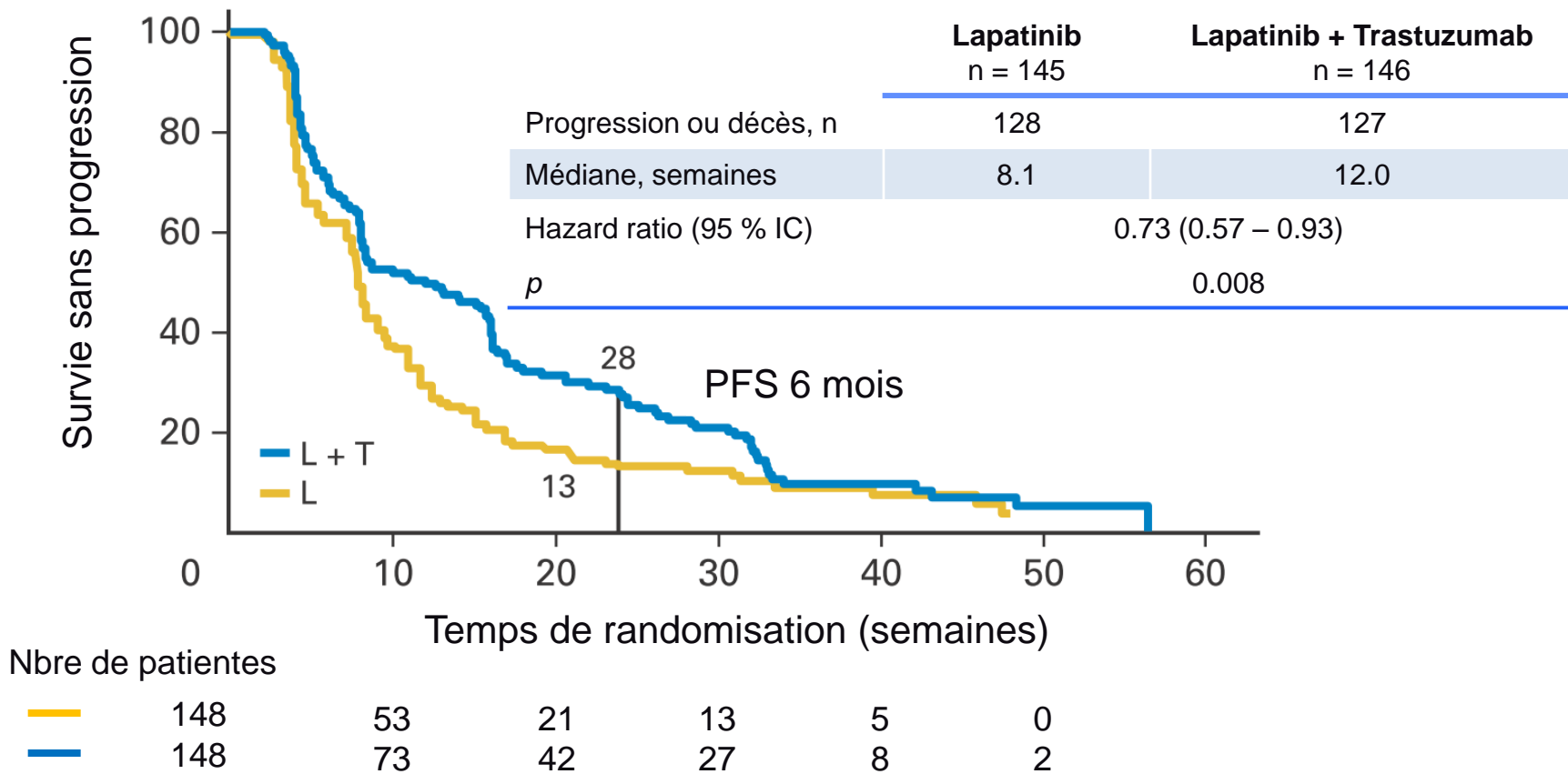
Herceptin + lapatinib

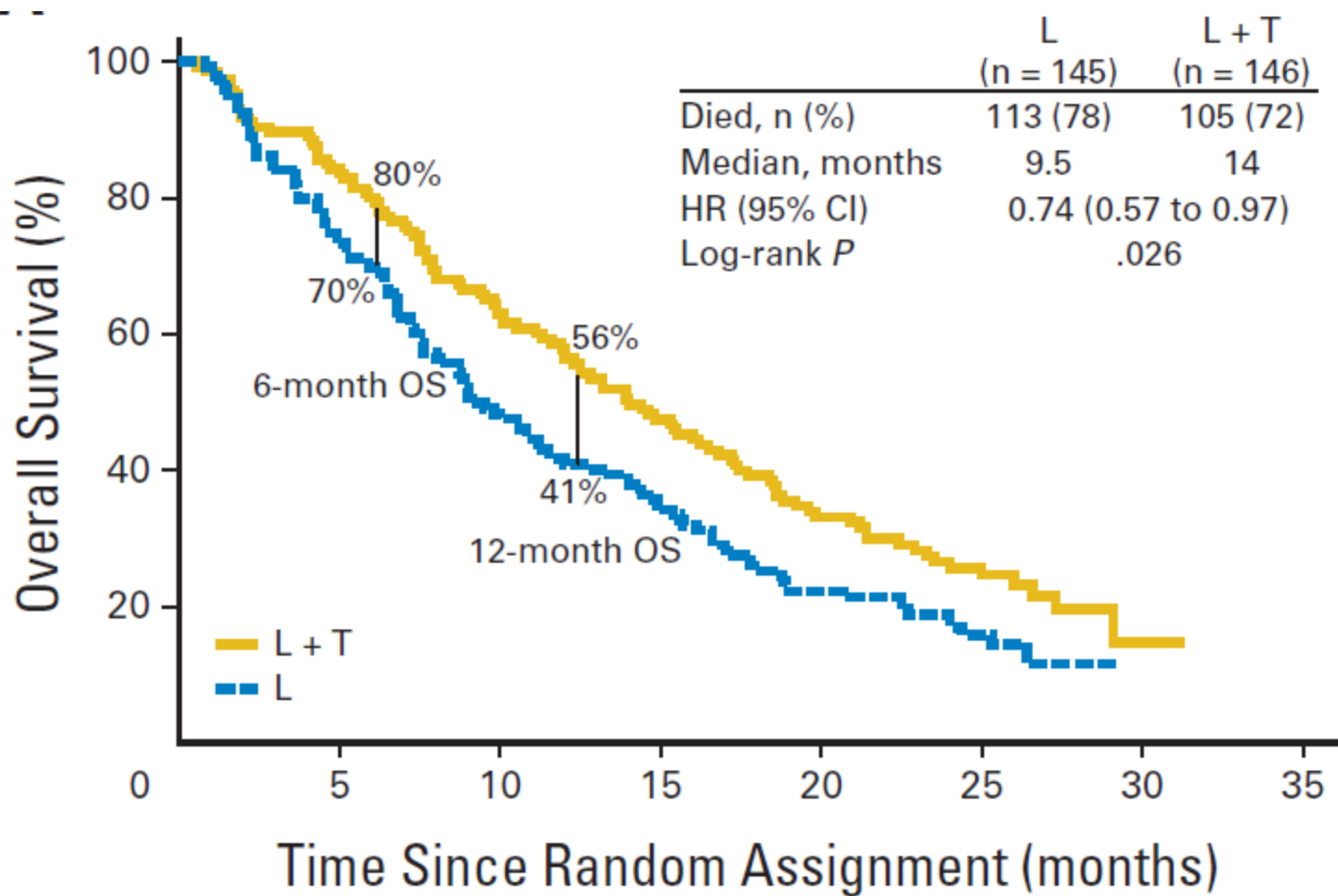
Etude EGF104900 (phase III randomisée)



Etude EGF 104900

Le maintien du trastuzumab prolonge la survie sans progression



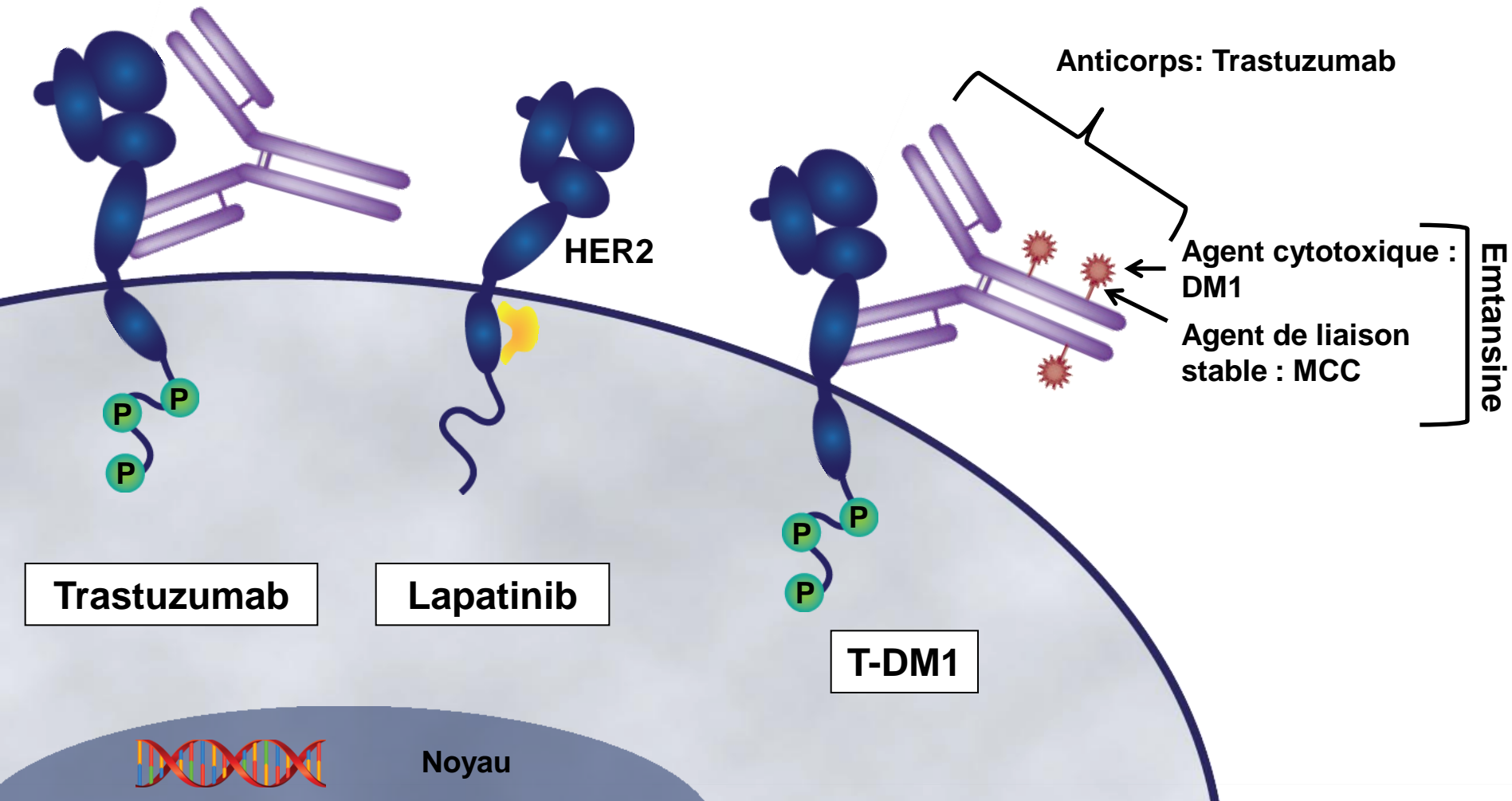


No. at risk

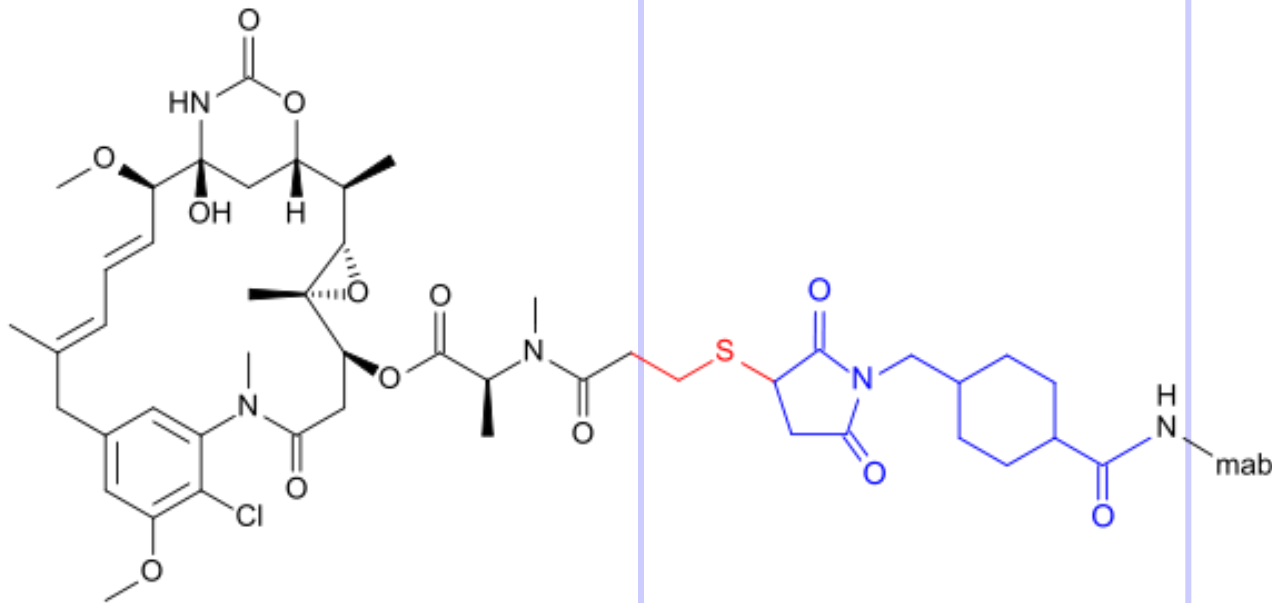
L + T	146	120	87	63	42	25	1
L	145	100	64	46	28	13	

T-DM1

Thérapies ciblées dans le cancer du sein HER2+ : Trastuzumab, Lapatinib et T-DM1



Étude EMILIA : phase III comparant le T-DM1 (trastuzumab-emtansine)
à capécitabine et lapatinib dans le cancer du sein métastatique HER2+
déjà traité par trastuzumab et taxanes (2)

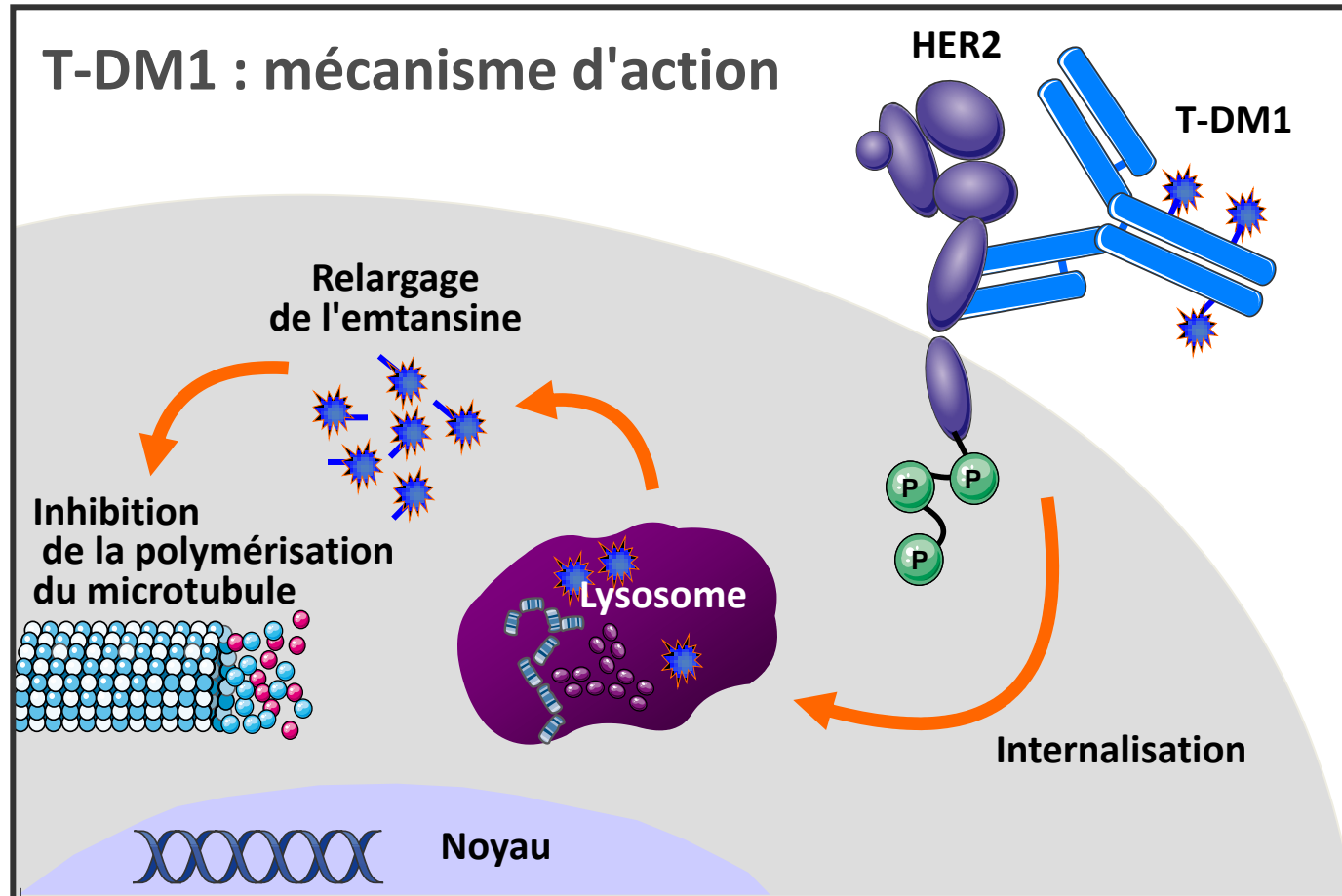


Mertansine

Linker MCC

Trastuzumab

Étude EMILIA : phase III comparant le T-DM1 (trastuzumab-emtansine) à capécitabine et lapatinib dans le cancer du sein métastatique HER2+ déjà traité par trastuzumab et taxanes (1)



Adapté de LoRusso PM et al. Clin Cancer Res 2011.

EMILIA – Schéma de l'étude

CSm ou LA HER2-positif
(N=980)

- Traitement antérieur par taxane et trastuzumab
- Progression au cours du traitement de la maladie métastatique ou au cours des 6 mois suivant un traitement adjuvant

1:1

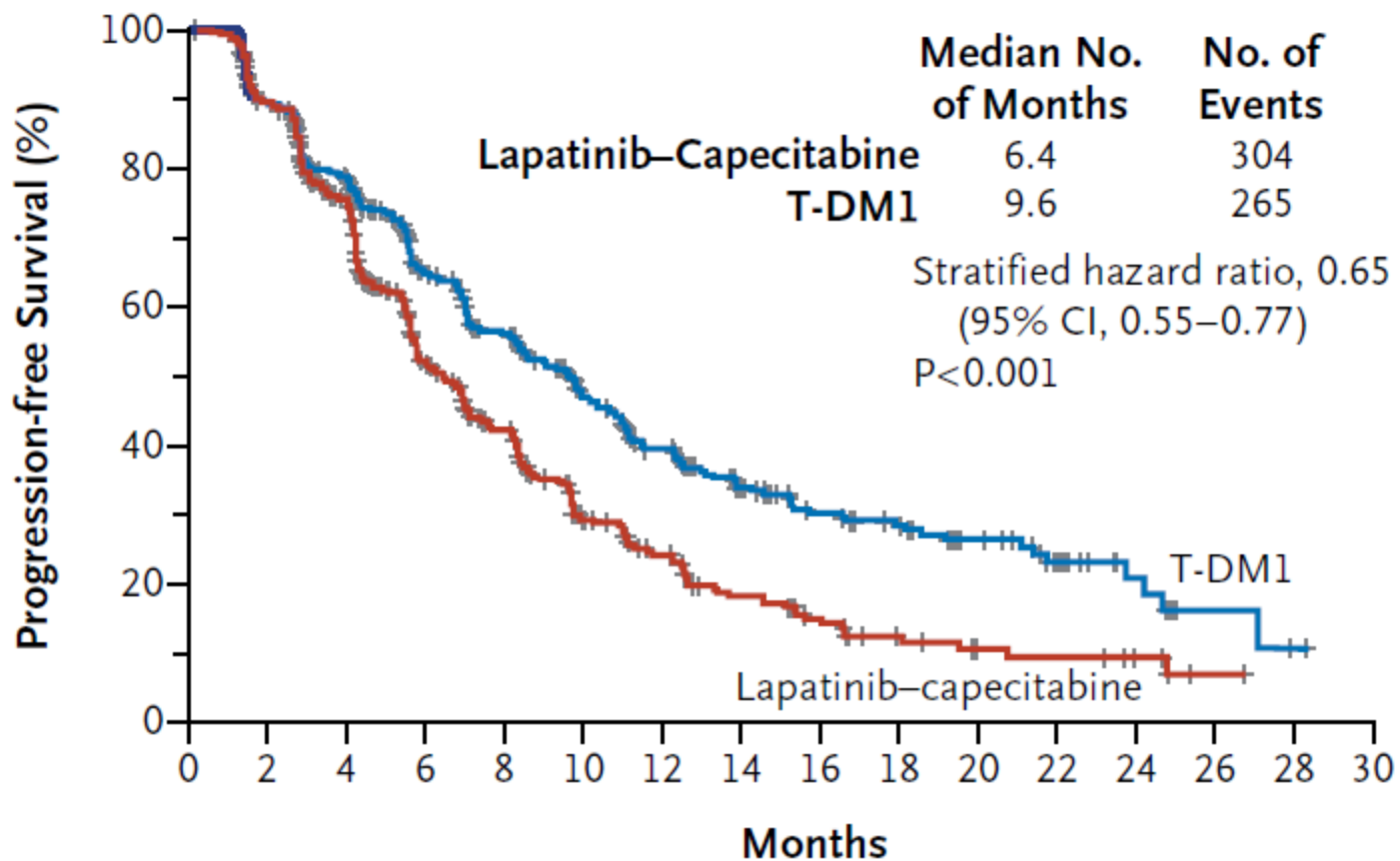
T-DM1
3.6 mg/kg ttes les 3 sem. IV

Progression

Capécitabine
1000 mg/m² PO 2X/j, J1–14,
ttes les 3 sem.
+ Lapatinib
1250 mg/jour PO ts les jours

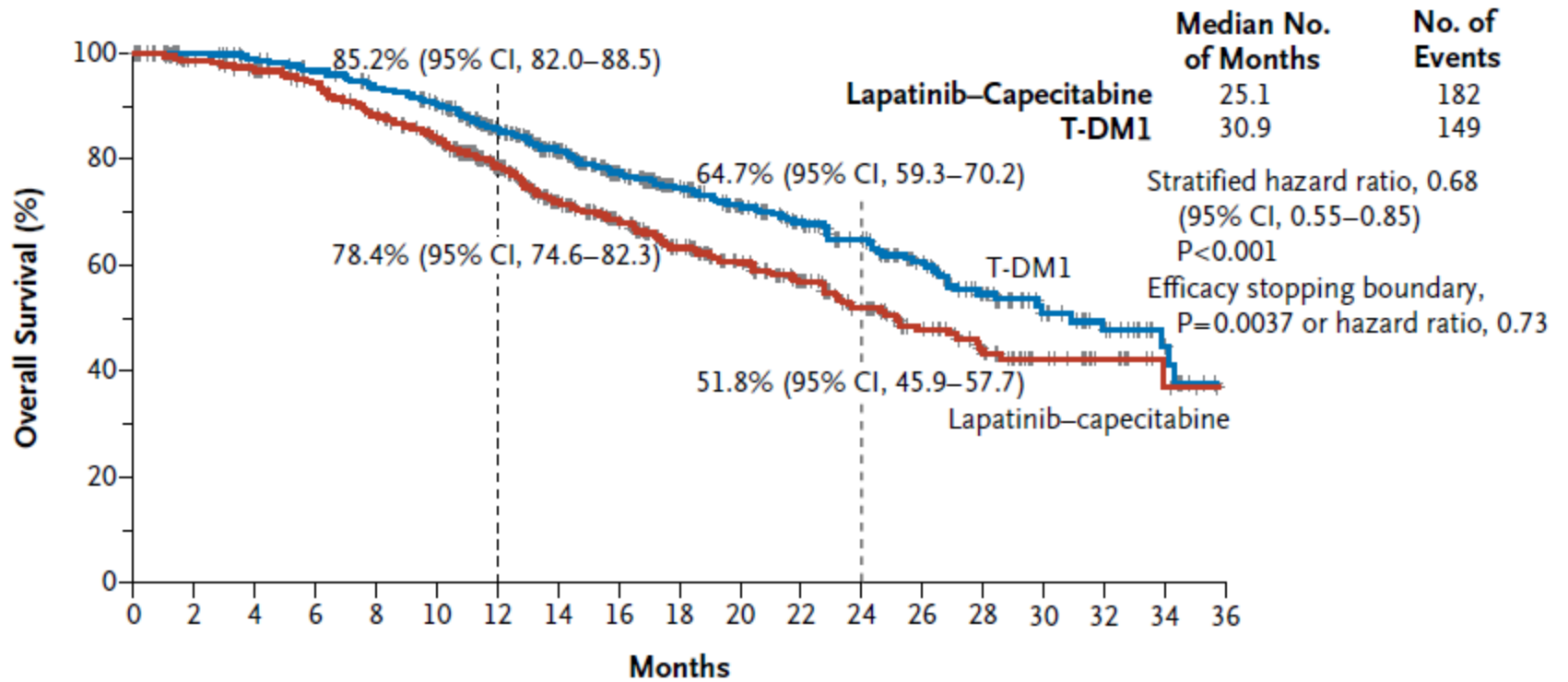
Progression

- **Facteurs de stratification** : région géographique, nombre de chimiothérapies antérieures pour le CSm ou CSLA non résecable, présence d'une maladie viscérale
- **Critère principal**: PFS (revue indépendante), OS et tolérance
- **Principaux critères secondaires** : PFS par investigateur, ORR, DOR
- **Méthode statistique** : analyse statistique réalisée de manière hiérarchique en suivant un ordre séquentiel pré-spécifié : PFS par revue indépendante → OS → critères secondaires
 - PFS : puissance 90% pour détecter un HR=0.75; alpha 5% bilatéral
 - OS : puissance 80% pour détecter un HR=0.80; alpha 5% bilatéral



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



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

Evénements indésirables

Els grade ≥ 3 avec incidence $\geq 2\%$

Evénement indésirable	Cap + Lap (n=488)		T-DM1 (n=490)	
	Tous Grades, %	Grade ≥ 3 , %	Tous Grades, %	Grade ≥ 3 , %
Diarrhée	79.7	20.7	23.3	1.6
Syndrome main-pied	58.0	16.4	1.2	0.0
Vomissement	29.3	4.5	19.0	0.8
Neutropénie	8.6	4.3	5.9	2.0
Hypokaliémie	8.6	4.1	8.6	2.2
Fatigue	27.9	3.5	35.1	2.4
Nausée	44.7	2.5	39.2	0.8
Mucite	19.1	2.3	6.7	0.2
Thrombocytopénie	2.5	0.2	28.0	12.9
Augmentation ASAT	9.4	0.8	22.4	4.3
Augmentation ALAT	8.8	1.4	16.9	2.9
Anémie	8.0	1.6	10.4	2.7

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

Ce que l'on peut dire en seconde ligne

- La capécitabine est plus efficace lorsqu'elle est associée au Trastuzumab ou au Lapatinib
- Le T-DM1 est plus efficace que l'association capécitabine+Lapatinib
- Le double blocage anti-HER2 par Trastuzumab+Lapatinib est plus efficace que le Lapatinib seul

Modification récente des recommandations du NCCN

NCCN
Guidelines®
Insights

Breast Cancer

CE

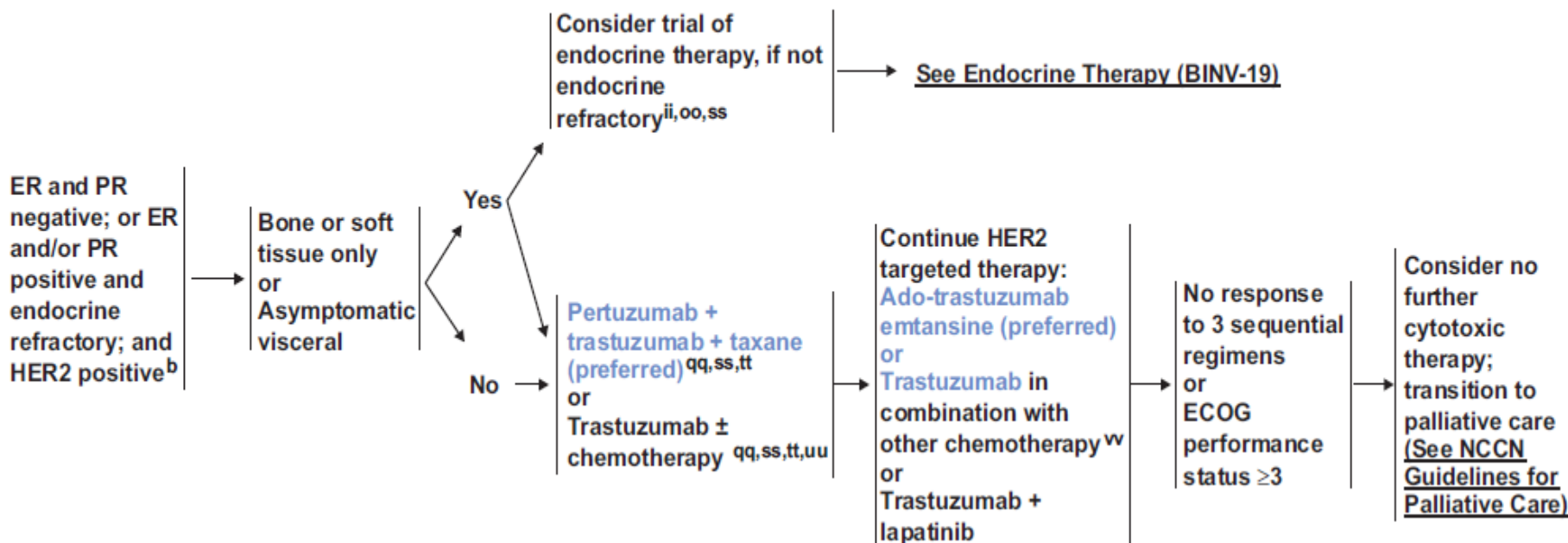
NCCN Guidelines® Insights

Breast Cancer, Version 3.2013

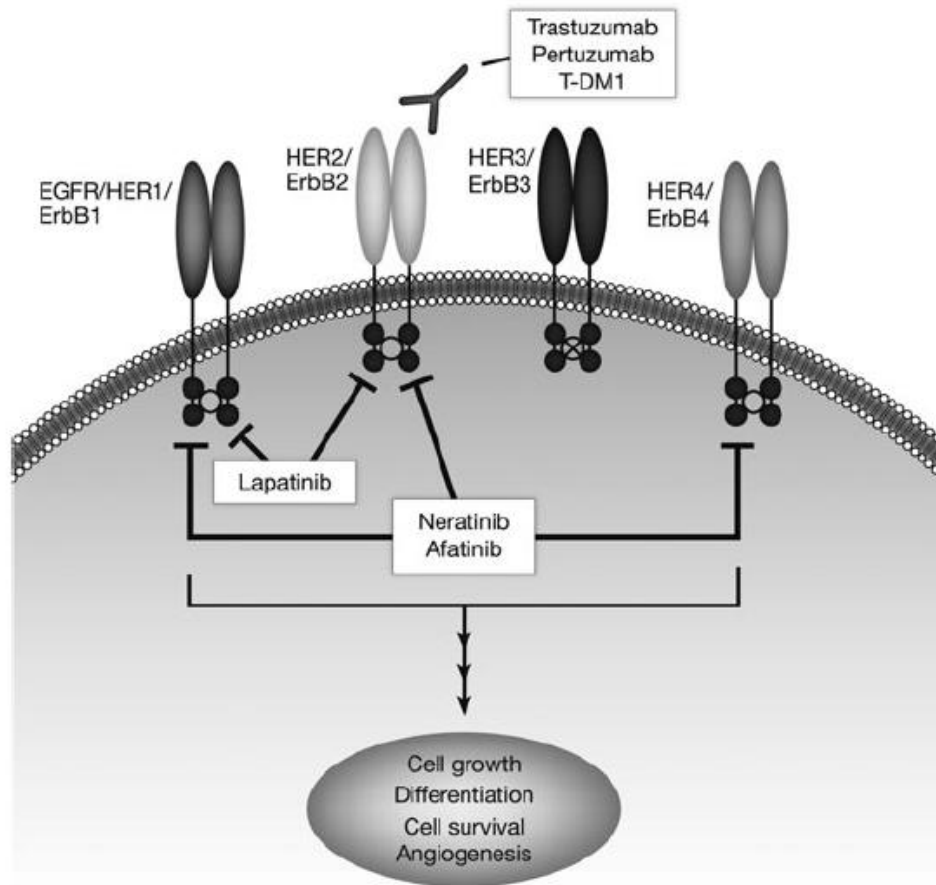
Featured Updates to the NCCN Guidelines

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE

ER and PR NEGATIVE; or ER and/or PR POSITIVE and ENDOCRINE REFRACTORY; and HER2 POSITIVE



Autres pistes potentielles



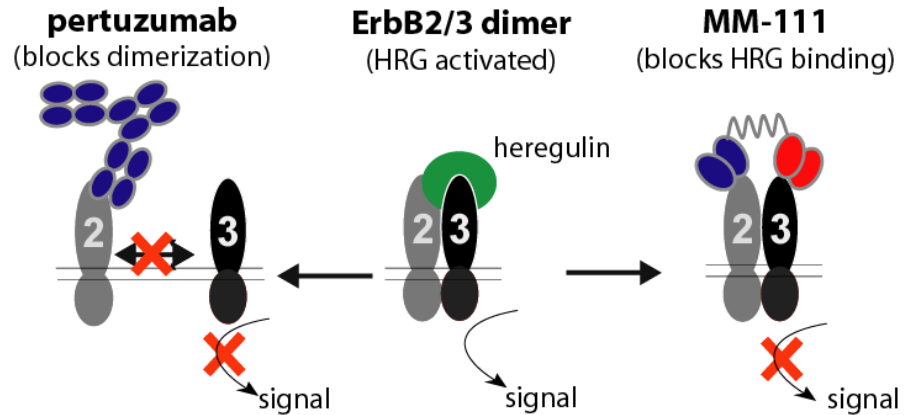
Autres TKI Essais en cours

Autres pistes potentielles

Strategies and drugs	Stage of development	Reference or ClinicalTrials.gov Identifier
Optimization of trastuzumab antibody structure		
Ertumaxomab (trifunctional, bispecific mAb targeting HER2 and CD3)	Phase II (terminated)	Kiew <i>et al.</i> (2008), ⁷⁹ Jäger <i>et al.</i> (2009), ⁸⁰ Kiew <i>et al.</i> (2006) ⁸¹
Conjugation of HER2-targeted agents with toxins		
Trastuzumab-DM1 (trastuzumab conjugated to the maytansine derivative DM1)	Phase III	Krop <i>et al.</i> (2009) ¹⁶⁰
Targeting HER1		
Pelitinib (irreversible HER1 TKI)	Phase I-II (suspended)	Ocaña <i>et al.</i> (2009) ¹⁰⁷
Targeting HER3		
MM-121 (HER3-targeted mAb)	Phase I-II	Schoeberl <i>et al.</i> (2010), ¹⁶¹ NCT01097460, NCT00911898
MM-111 (HER2/HER3 bispecific antibody)	Phase I-II	Huhlov <i>et al.</i> (2010), ¹⁶² NCT00911898, NCT01097460
Targeting HER2		
Pertuzumab (mAb, HER2 dimerization inhibitor)	Phase III	Baselga <i>et al.</i> (2010) ⁹³
Broad-spectrum TKIs		
Neratinib (irreversible HER1/HER2 TKI)	Phase III [‡]	Burstein <i>et al.</i> (2010) ¹⁰⁸
BIBW-2992 (irreversible HER1/HER2 TKI)	Phase II	Hickish <i>et al.</i> (2009) ¹⁶³
Inhibition of PI3K (class I)		
XL147 (pan-PI3K inhibitor [all class I isoforms])	Phase I-II	Shapiro <i>et al.</i> (2009), ¹¹⁵ NCT01042925, NCT01082068
BGT226 (p110 α -selective PI3K inhibitor)	Phase I-II	NCT00600275, NCT00742105
Inhibition of mTOR		
Everolimus	Phase III	Ellard <i>et al.</i> (2009), ¹²⁹ Baselga <i>et al.</i> (2009), ¹⁶⁴
Inhibition of IGF-1R pathway		
Figitumumab (mAb against IGF-1R)	Phase II	Gualberto (2010), ¹⁶⁵ NCT00635245
Cixutumumab (mAb against IGF-1R)	Phase II	McKian & Haluska (2009), ¹⁶⁶ NCT00699491, NCT00728949
AVE1642 (mAb against IGF-1R)	Phase II (terminated, company decision)	NCT0074878
Dalotuzumab (mAb against IGF-1R)	Phase I-II (completed)	NCT00759785
AMG479 (mAb targeting IGF-1R)	Phase II	NCT00626106
OSI-906 (IGF-1R inhibitor)	Phase I-II	NCT01013506
Inhibition of HSP90		

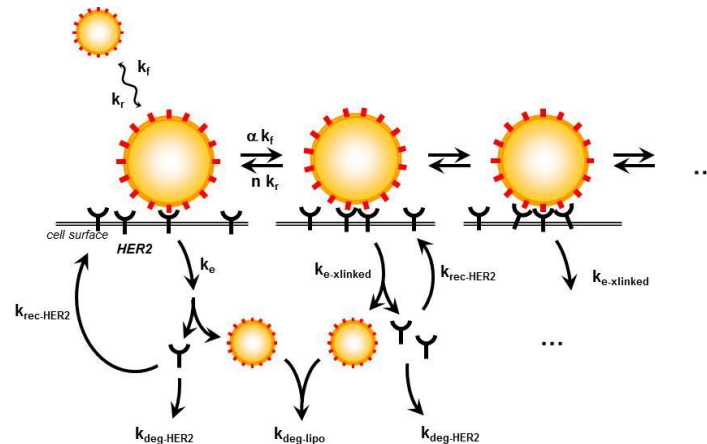
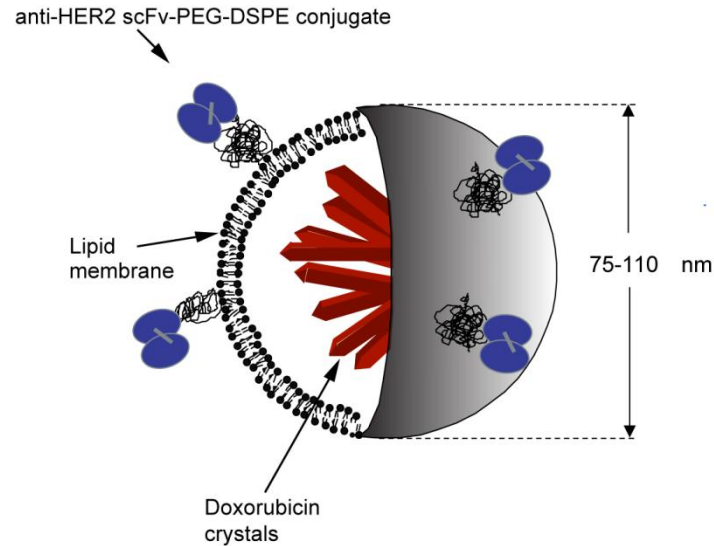
Autres pistes potentielles

Association anti-HER3



Autres pistes potentielles

Vectorisation via anti-HER2



Merci pour votre attention

Et bon appétit!