

# **Patientes sous inhibiteurs de l'aromatase, quelle prise en charge en cas d'ostéopénie et en cas d'ostéoporose ?**

**Philippe ORCEL**

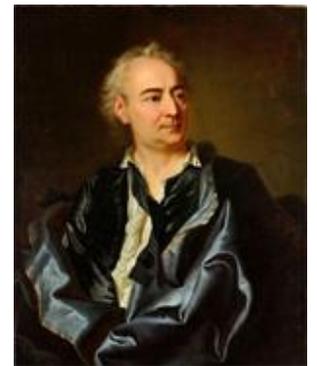
*Service de Rhumatologie B, Pôle Appareil Locomoteur*

*Centre de référence national  
« Maladies Osseuses Constitutionnelles »*

*Hôpitaux Universitaires  
Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal (AP-HP)*

*Université Paris Diderot, Paris 7*

*Inserm UMR 1132 BIOSCAR*



ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

Hôpitaux Universitaires  
 SAINT-LOUIS  
LARIBOISIÈRE  
FERNAND-WIDAL

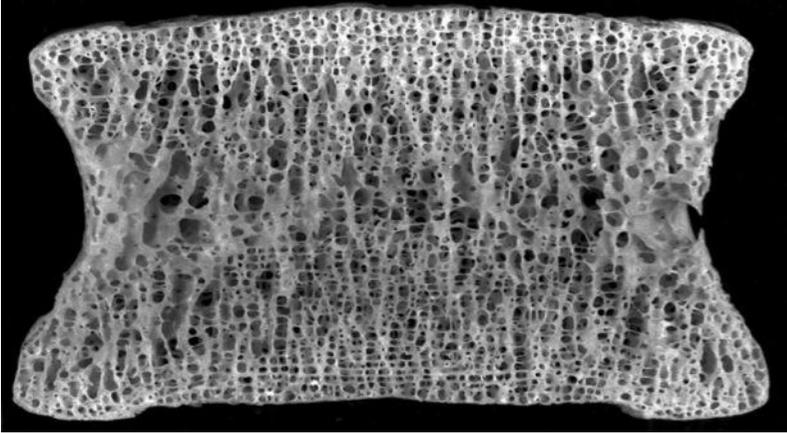


université  
**PARIS**  
DIDEROT  
PARIS 7

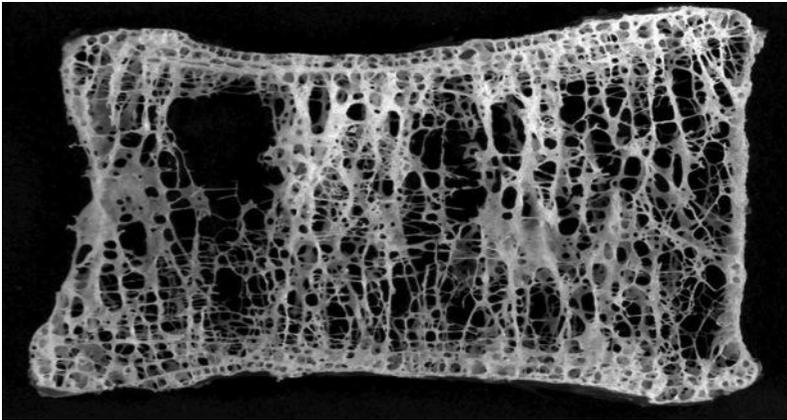
# **Déclaration des liens d'intérêts en relation avec cet exposé**

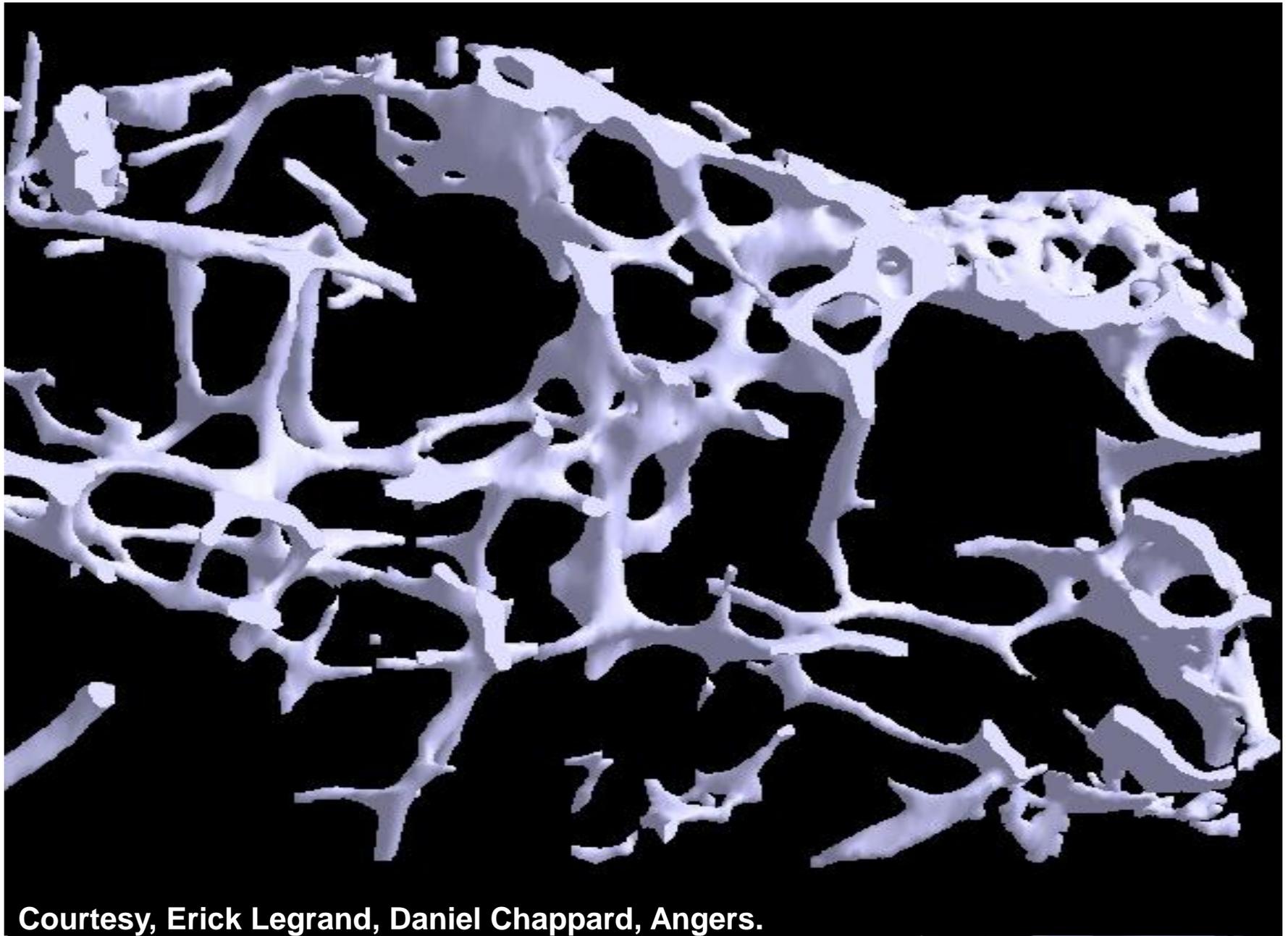
- **Liens durables ou permanents : laboratoires Amgen, GSK, MSD, Roche, Servier (contrats non renouvelés en 2012)**
- **Interventions ponctuelles :**
  - **Protocoles de recherche clinique : laboratoires Amgen, Bone Therapeutics, Warner Chilcott**
  - **Interventions dans un contexte promotionnel : laboratoires GSK, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi Aventis, Servier, Roche, Warner Chilcott (sollicitations systématiquement refusées depuis 2012)**
- **Intérêts indirects : tous les partenaires industriels de l'organisation des Journées Annuelles du Centre Viggo Petersen et de l'organisation des Journées Annuelles de l'URAM.**

# L'ostéoporose...



**« Maladie osseuse caractérisée par une réduction de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture »**

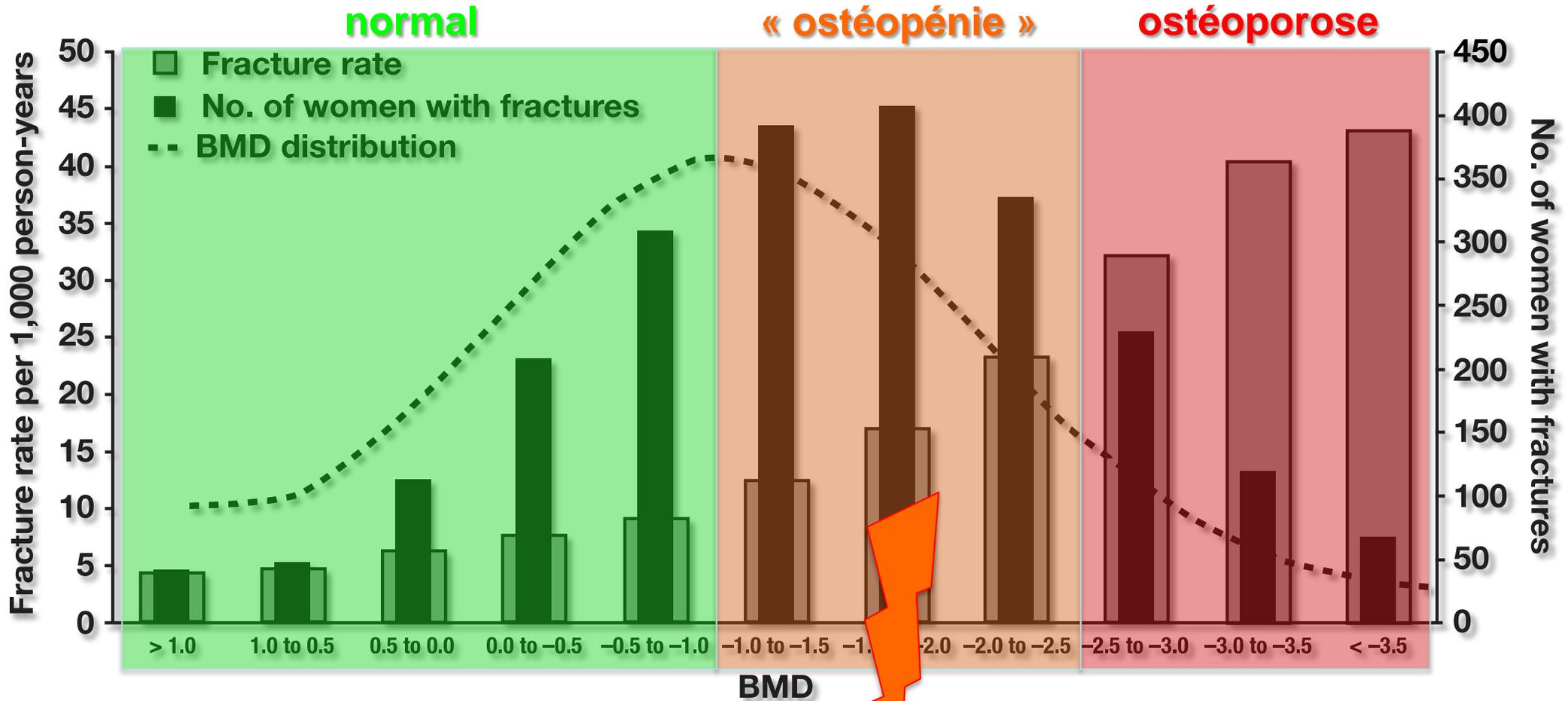




Courtesy, Erick Legrand, Daniel Chappard, Angers.

# Qu'est ce que l'ostéopénie...?

- Une définition conventionnelle reposant sur un concept épidémiologique mais sans réalité clinique
  - T score de DMO entre -1 et -2,5
  - 40 à 50% des femmes fracturées sont « ostéopéniques »
- Un risque de générer une anxiété inutile et de faire prescrire des traitements abusifs...
- Une opportunité d'attirer l'attention des patients sur les facteurs de risque et de mettre en place une surveillance adaptée.



**Figure 4 Fracture rate, BMD distribution, and number of fractures based on NORA.** Abbreviations: BMD, bone mineral density; NORA, National Osteoporosis Risk Assessment. Reprinted with permission from Siris ES, et al. *Arch Intern Med.* 2004;164:1108-1112 [47]. Copyright © 2004, American Medical Association. All rights reserved.

**50% des fractures !**

# **Impact osseux des anti-aromatases**

- **Pour rappel, les SERMs (tamoxifène) n'ont pas d'effet osseux négatif**
- **Les 3 anti-aromatases utilisés en traitement adjuvant du cancer du sein ont un retentissement négatif :**
  - **augmentation du remodelage avec excès de résorption**
  - **perte osseuse lombaire et fémorale**
  - **augmentation de l'incidence des fractures par fragilité**
- **L'effet de l'exémestane est peut-être un peu moins délétère que les non stéroïdiens.**

# **Impact osseux des anti-aromatases**

## **■ Anastrozole : essai ATAC**

- **Howell et al Lancet 2005 ; Eastell et al Ann Oncol 2011**
- **5 ans de suivi sous traitement puis 2 ans après arrêt**

## **■ Letrozole : essai BIG 1-98**

- **Coates et al JCO 2007 ; Rabaglio et al Ann Oncol 2009**
- **5 ans de suivi sous traitement**

## **■ Exemestane : essais IES et TEAM**

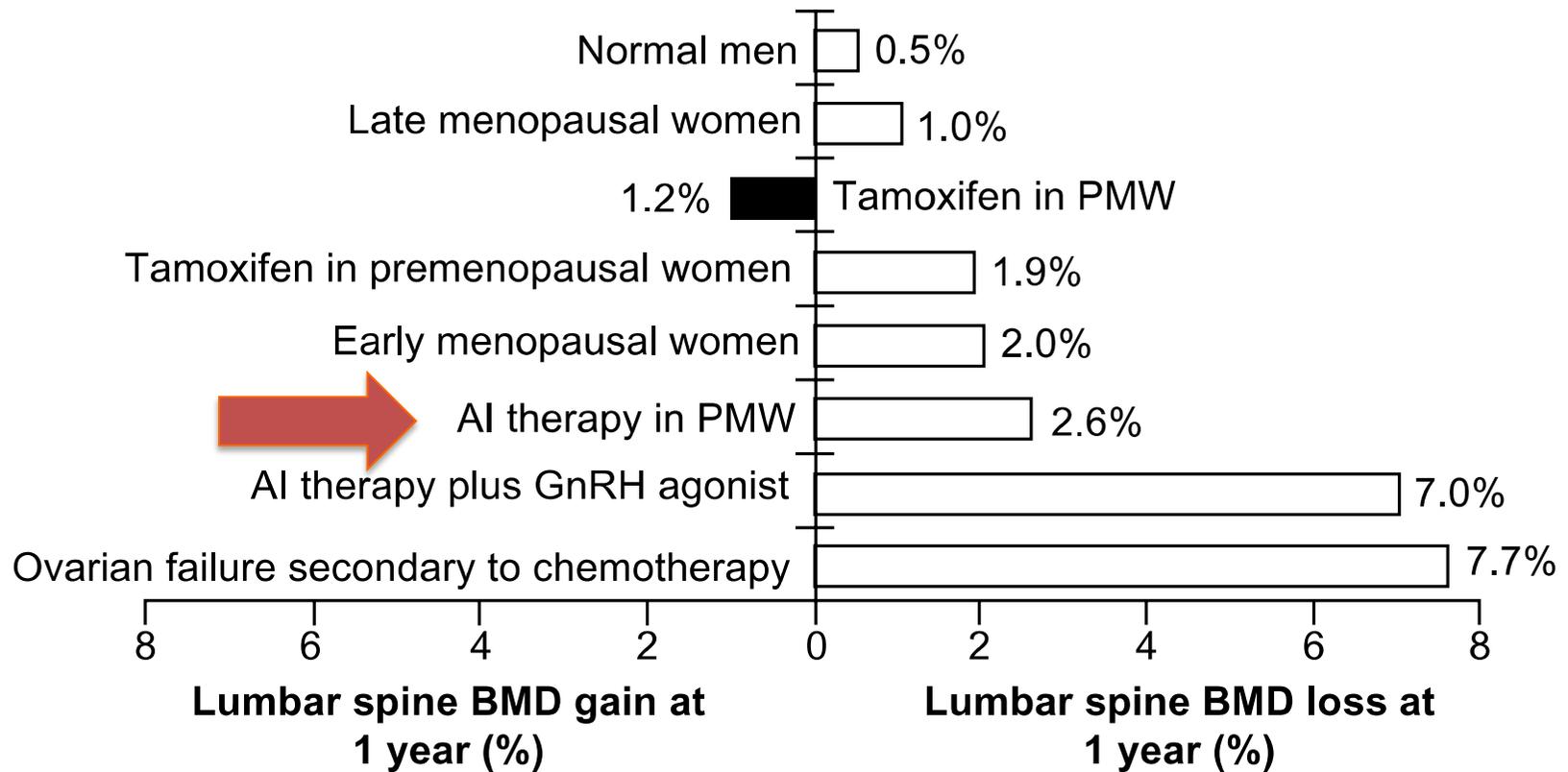
- **Coombes et al Lancet 2007 ; Hadji et al Ann Oncol 2009**
- **5 ans (IES) ou 2,5 ans (TEAM) de suivi sous traitement**

**Table 1** Bone-related and fracture-related adverse events from aromatase inhibitor (AI) trials<sup>5,18,22,31,62</sup>

<b>Trial (follow-up)</b>	<b>Adjuvant therapy type</b>	<b>AI</b>	<b>Comparator</b>	<b>Definition of adverse event</b>	<b>AI versus comparator</b>	<b>P value</b>
ATAC (68 months)	Initial adjuvant	ANA	TAM	Overall fracture rate	11.0% versus 7.7%	<0.0001
				Osteopenia or osteoporosis	11.0% versus 7.0%	<0.0001
BIG 1-98 (60.3 months)	Initial adjuvant	LET	TAM	Overall fracture rate	9.3% versus 6.5%	<0.001
IES (55.7 months)	Switch adjuvant	EXE	TAM	Overall fracture rate	7.0% versus 4.9%	0.003
				Osteoporosis	9.2% versus 7.2%	0.01
TEAM (32 months)	Initial adjuvant	EXE	TAM	Overall fracture rate	2.7% versus 2.3%	NS
				Osteoporosis	4.7% versus 2.1%	≤0.001

© 2010 Reprinted with permission from Elsevier. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: Outcomes and safety. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:249–261.<sup>5</sup>

**Abbreviations:** ANA, anastrozole; ATAC, Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination; BIG, Breast International Group; EXE, exemestane; IES, Intergroup Exemestane Study; LET, letrozole; NR, not reported; NS, not significant; TAM, tamoxifen; TEAM, Tamoxifen, Exemestane Adjuvant Multicenter.

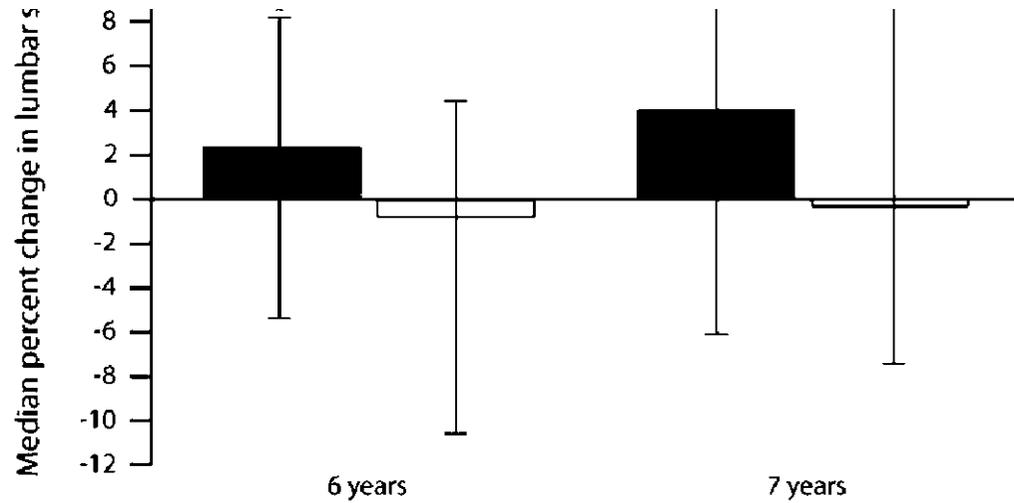


**Figure I** Cancer treatment-induced bone loss.<sup>44,45,88-90</sup>

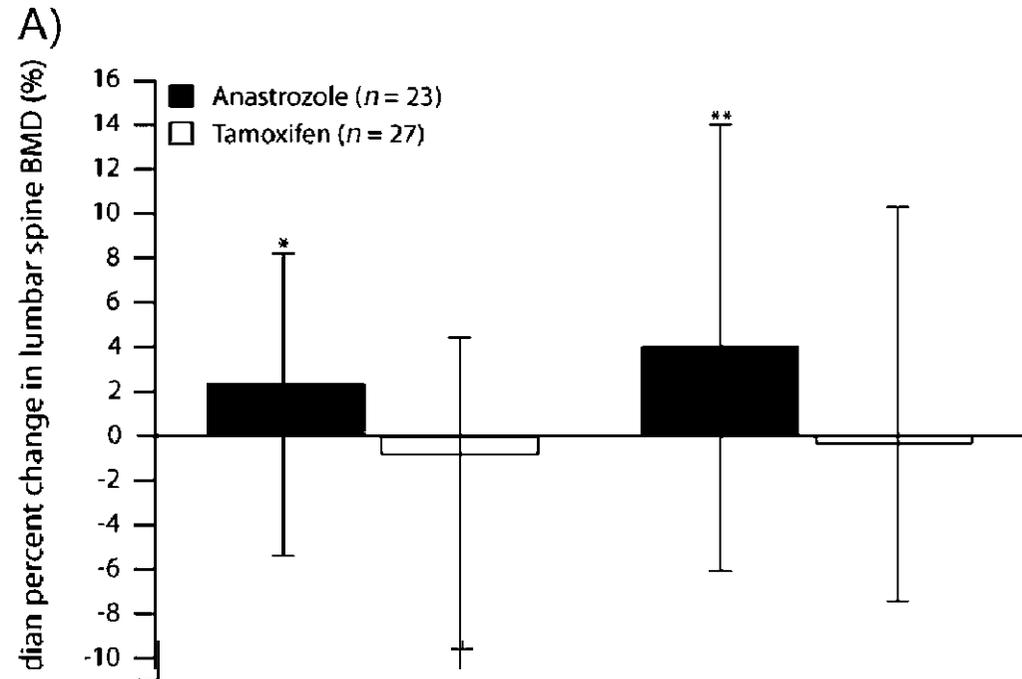
**Abbreviations:** AI, aromatase inhibitor; BMD, bone mineral density; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; PMW, postmenopausal women.

# Récupération à l'arrêt ?

Status at treatment completion	Shift to	Anastrozole 1 mg (N = 33)	Tamoxifen 20 mg (N = 38)
Normal bone	Normal bone	8	14
	Osteopenic	0	3
	Osteoporotic	0	0
	Not recorded <sup>a</sup>	0	3
Osteopenic	Normal bone	2	3
	Osteopenic	14	11
	Osteoporotic	0	0
	Not recorded <sup>a</sup>	9	4



\*year 6 vs year 5,  $P = 0.0385$ ; \*\*year 7 vs year 5,  $P = 0.0004$



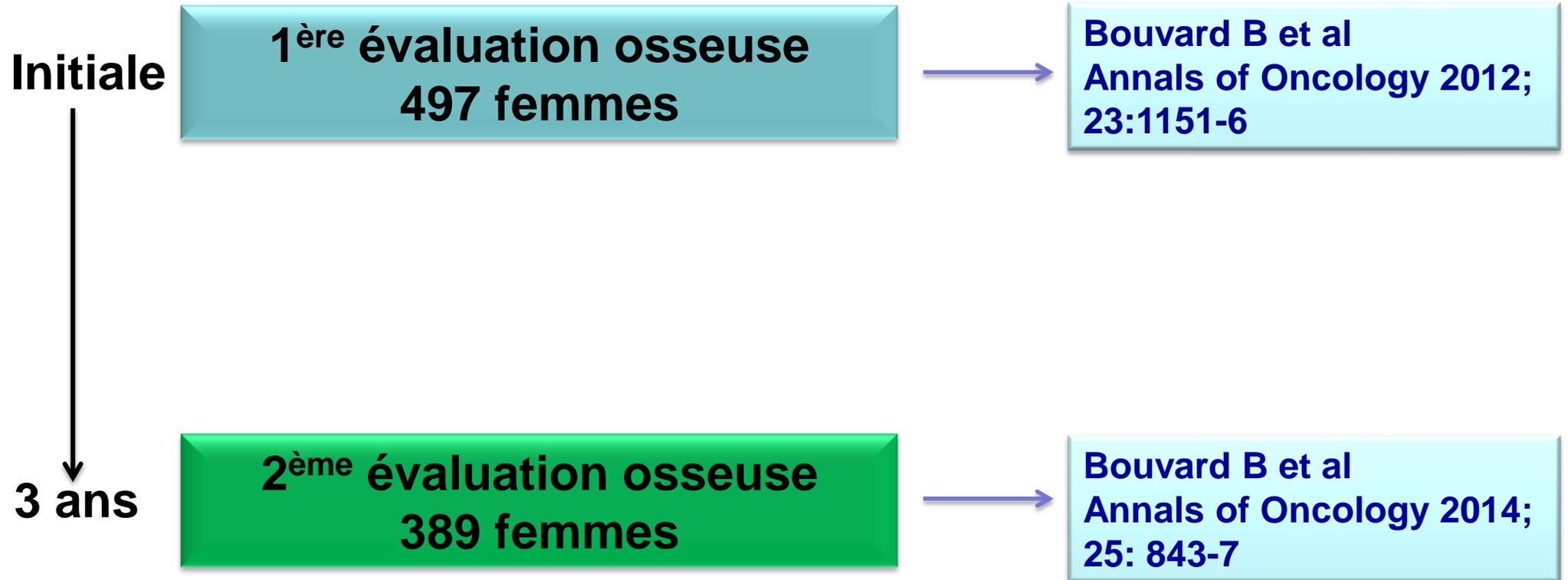
\*year 6 vs year 5,  $P = 0.0385$ ; \*\*year 7 vs year 5,  $P = 0.0004$



# Cohorte anti-aromatase d'Angers

Etude prospective longitudinale descriptive

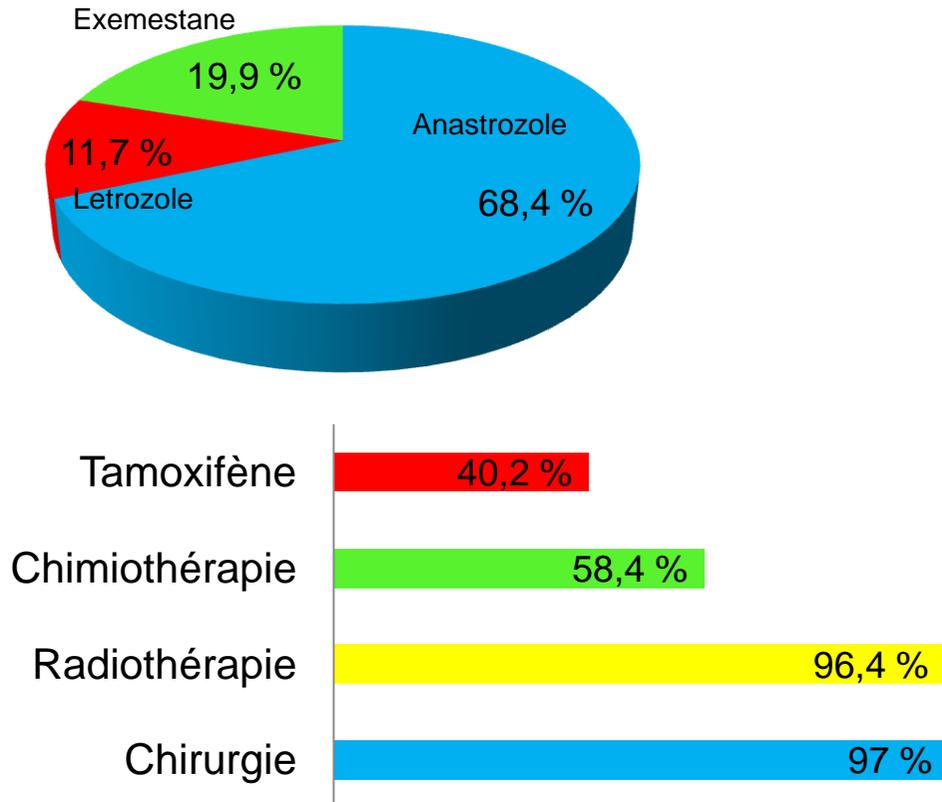
Service de rhumatologie et Institut de cancérologie, CHU Angers Inclusion 2006-2009



# Cohorte anti-aromatase # 1

## 1<sup>ère</sup> évaluation osseuse

Évaluation complète : clinique, biologique, radiologique, densitométrique



497 femmes	Moyenne
Âge (années)	63,8 ± 9,6
Âge au diagnostic de cancer	60,4 ± 10,4
Âge à la ménopause	49,4 ± 4,5
Parité	2,4 ± 1,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 ± 5,4
Intoxication tabagique (%)	15,3
Intoxication alcoolique (%)	25,7
Apport calcique (mg/j)	470 ± 130
Activité de marche (h/sem)	2,0 ± 1,2

# Cohorte anti-aromatase # 1

25 (OH) vitamine D  $46,2 \pm 23$  nmol/L

11,7 % < 25 nmol/L  
14,7 % > 75 nmol/L

*Après 74 ans*  
25,7 % < 25 nmol/L  
93,2 % < 75 nmol/L

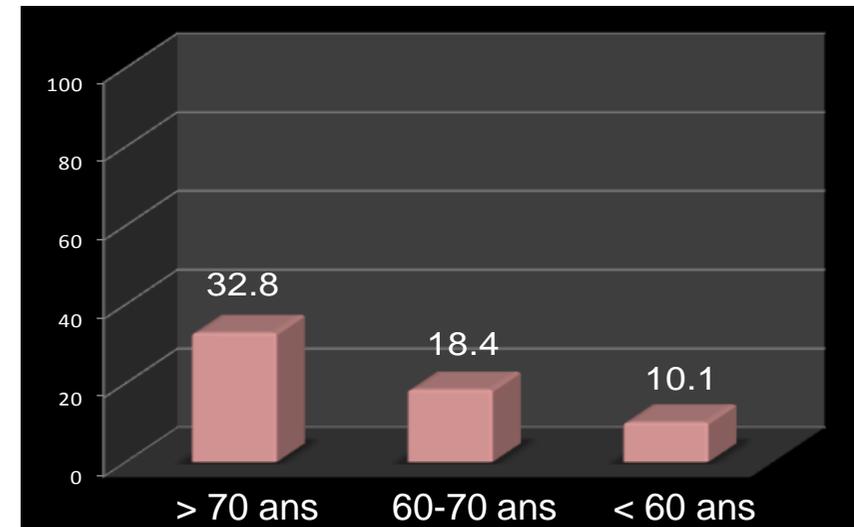
*IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>*  
97 % < 75 nmol/L

**T-score < - 2,5 : 14,9 %**

Antécédent de fracture non vertébrale 19,1 %

Fracture vertébrale prévalente ostéoporotique 19,7 %

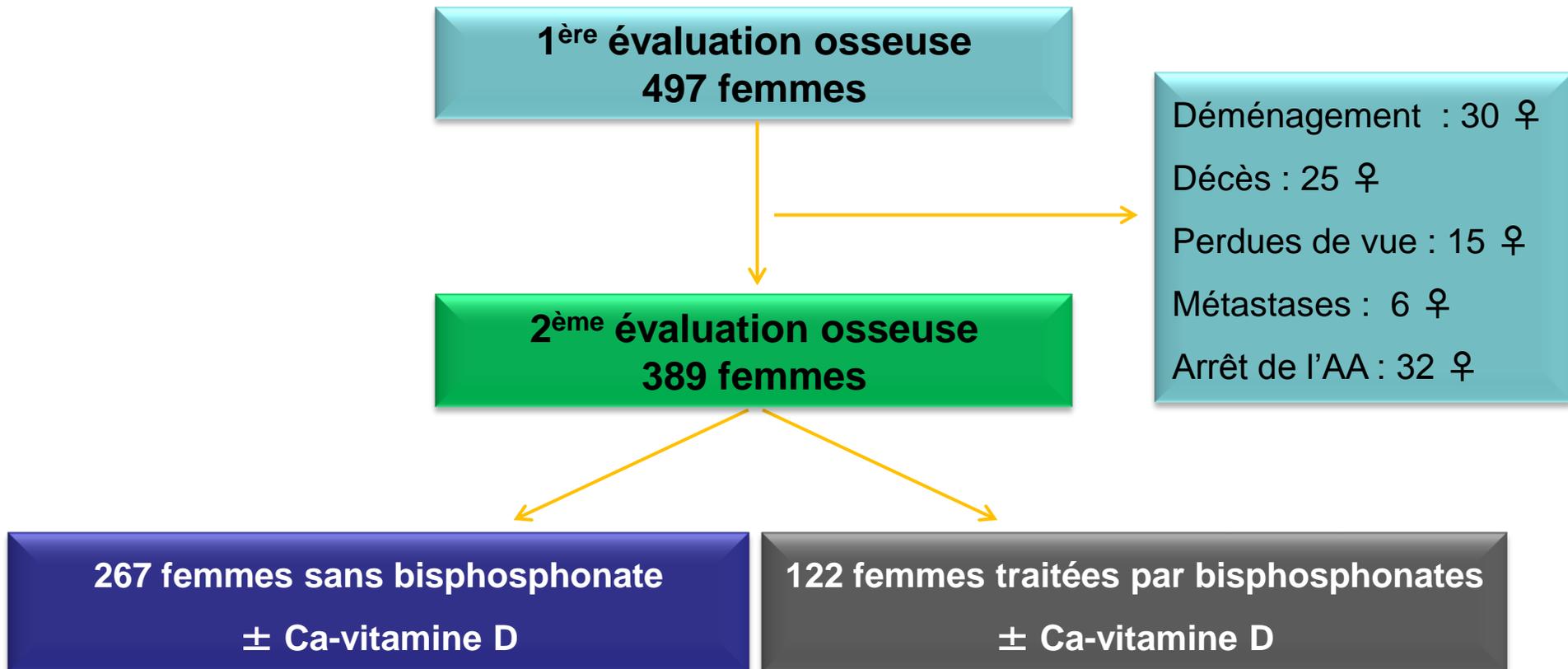
T-score fémoral < - 2,5 + âge > 70 ans  
62,9 %



# Cohorte anti-aromatase # 2

## 2<sup>ème</sup> évaluation osseuse à 3 ans

Évaluation complète à 3 ans : clinique, biologique, radiologique, densitométrique + VFA



# Cohorte anti-aromatase # 2

267 femmes sans bisphosphonate ± Ca-vit D

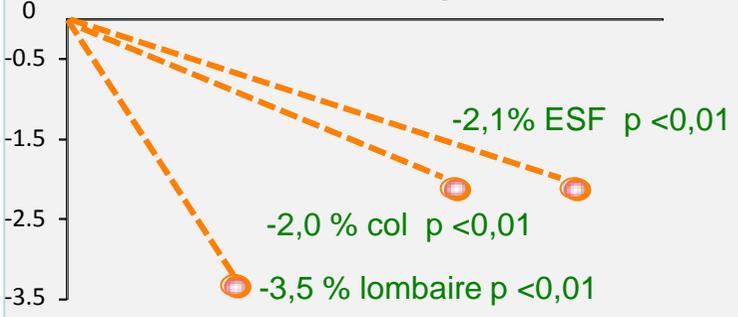
## Évolution biologique

25 (OH) vitamine D

47,2 nmol/L → 63,1 nmol/L (p < 0,01)

CTX sérique ↓ 12,5 % (p < 0,01)

## Évolution densitométrique



5 femmes (5,6%) → T-score < -2,5

Fractures incidentes 15 ♀ (5,6%)

fractures vertébrales 9

fractures non vertébrales 15

DMO RL : 0,893 ± 0,0594 vs 0,989 ± 0,117 g/cm<sup>2</sup>

122 femmes traitées par bisphosphonates ± Ca-vit D

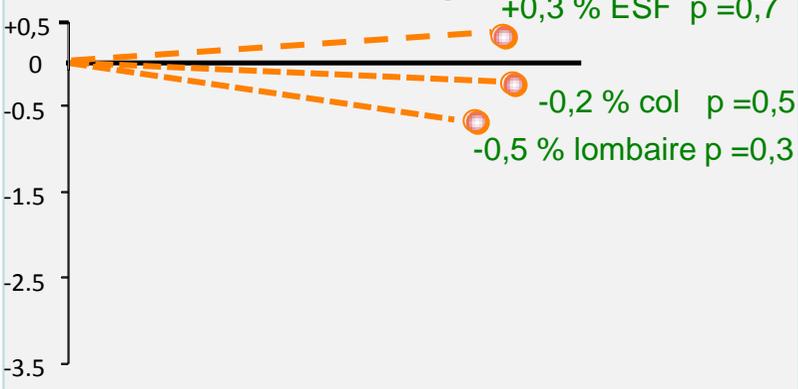
## Évolution biologique

25 (OH) vitamine D

47,5 nmol/L → 74 nmol/L (p < 0,01)

CTX sérique ↓ 42 % (p < 0,01)

## Évolution densitométrique



Fractures incidentes 12 ♀ (9,8%)

fractures vertébrales 7

fractures non vertébrales 10

âge : 74,1 ± 9,8 ans vs 66,5 ± 8,8 ans

# **Efficacité des médicaments de l'ostéoporose**

- **Bisphosphonates oraux**
- **Acide zolédronique intraveineux**
- **Dénosumab**

# Bisphosphonates oraux

**Table 2** Oral bisphosphonates for preventing AI-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer

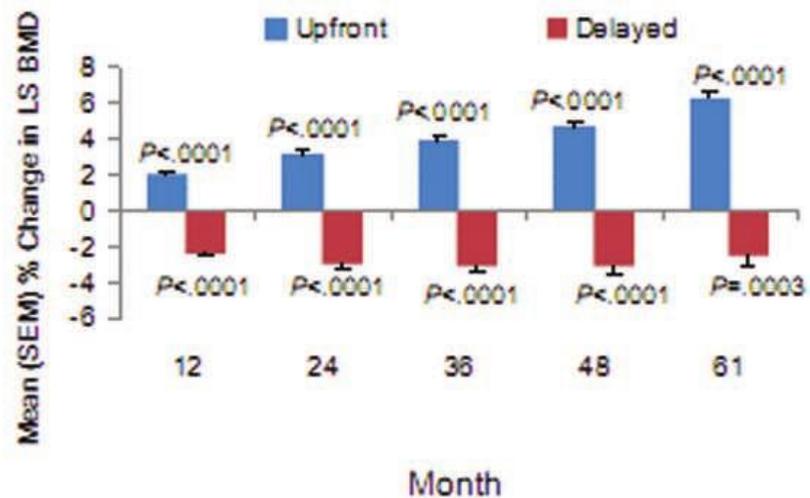
Antiresorptive agent (trial)	Reference	Number	BMD study <i>n</i>	Dosing	Treatment duration, years	Follow-up, months	Mean change, % BMD	
							Lumbar spine	Total hip
Clodronate	Saarto [79]	61	61	1,600 mg PO/day	3	60	-1.0	-0.1
Risedronate (IBIS II)	Singh et al. [91]	613	59	35 mg PO/week	5	12	+0.3	+0.7
Risedronate	Confavreux [92]	118	11	35 mg PO/week	1	12	+4.1	+1.8
Risedronate	Greenspan [93]	87	87	35 mg PO/week	2	24	+0.4	+0.9
Risedronate (ARBI)	Markopoulos [94]	213	70	35 mg PO/week	2	24	+5.7	+1.6
Risedronate (SABRE)	Van Poznak [95]	154	111	35 mg PO/week	2	24	+2.2	+1.8
Ibandronate (ARIBON)	Lester [76]	131	50	150 mg PO/day	2	24	+3.0	+0.6

*PO* per os

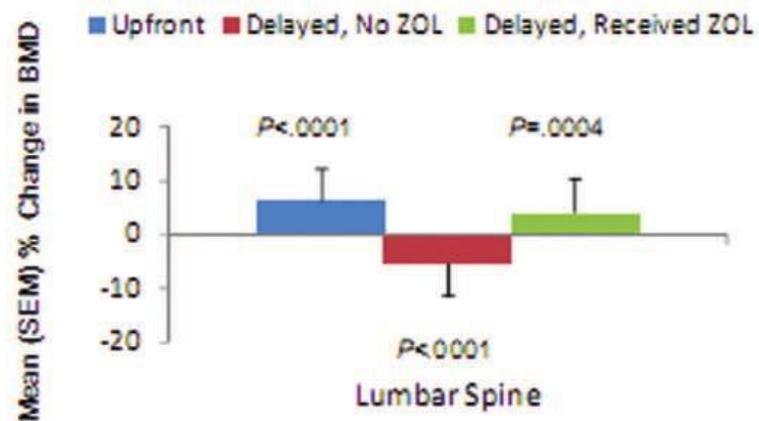
# Acide zolédronique

- **Z-FAST trial, Brufsky et al Cancer 2012**
- **602 femmes ménopausées traitées par létrozole :**
  - **Zol d'emblée (n=301) : 4 mg IV tous les 6 mois**
  - **Zol retardé (n=301), conditionné à 3 événements :**
    - ◆ chute de DMO lombaire ou hanche à T score < -2
    - ◆ fracture non traumatique
    - ◆ présence d'une fracture vertébrale sur les RX du suivi à 3 ans
  - **Suivi pendant 5 ans des 2 groupes**
- **Pas de différence du nombre de fractures dans les 2 groupes à 61 mois**
- **Mieux vaut-il commencer d'emblée...?**

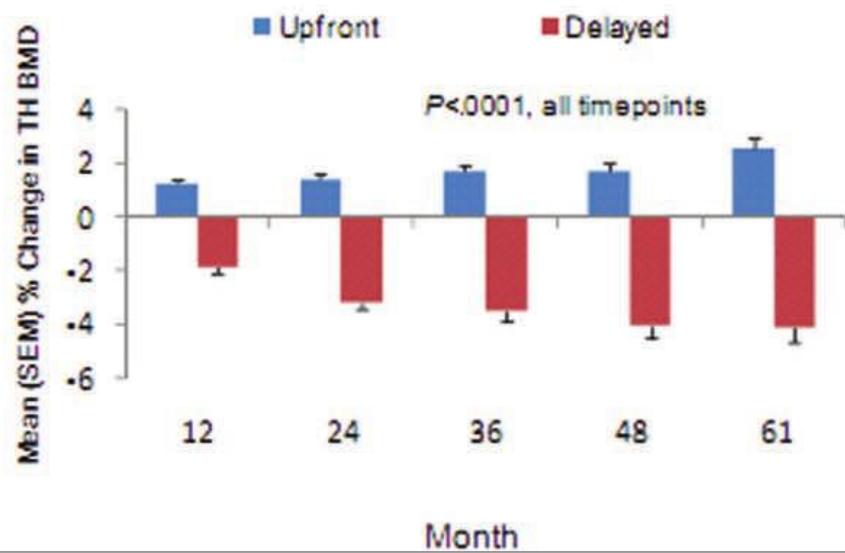
A



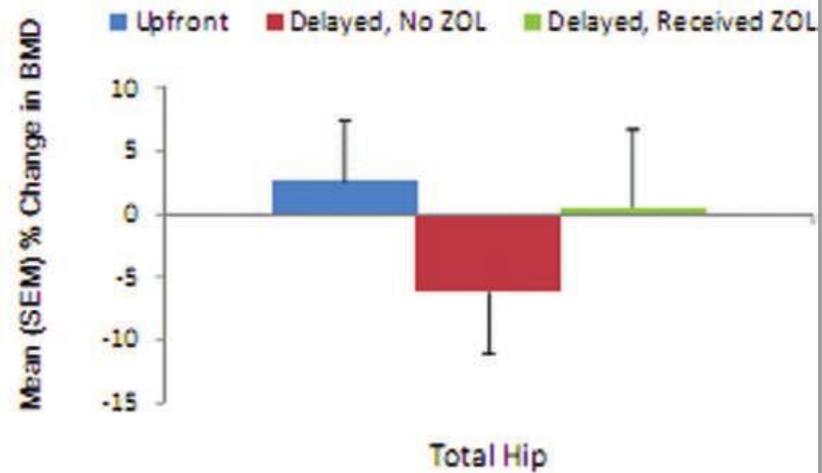
B



C



D

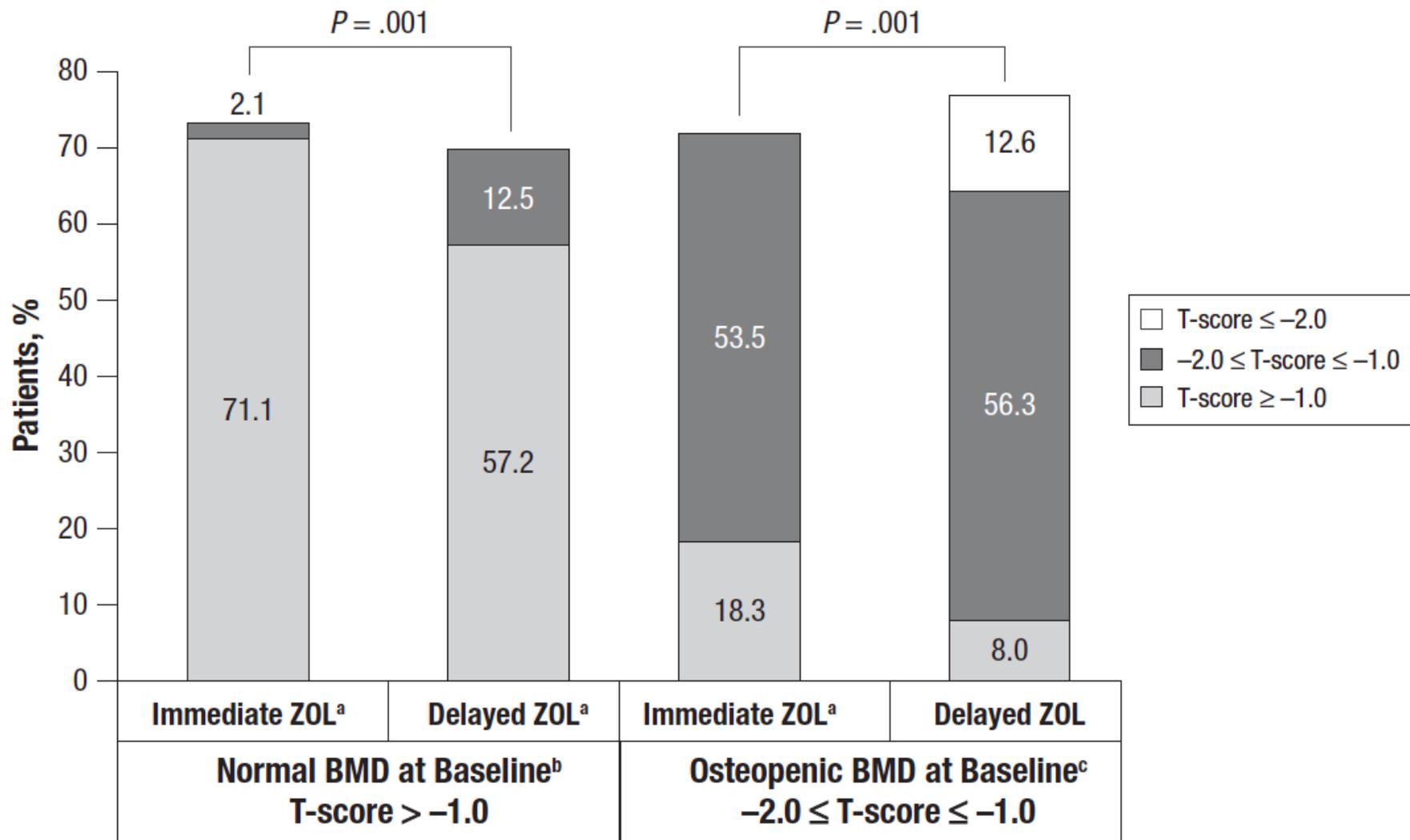


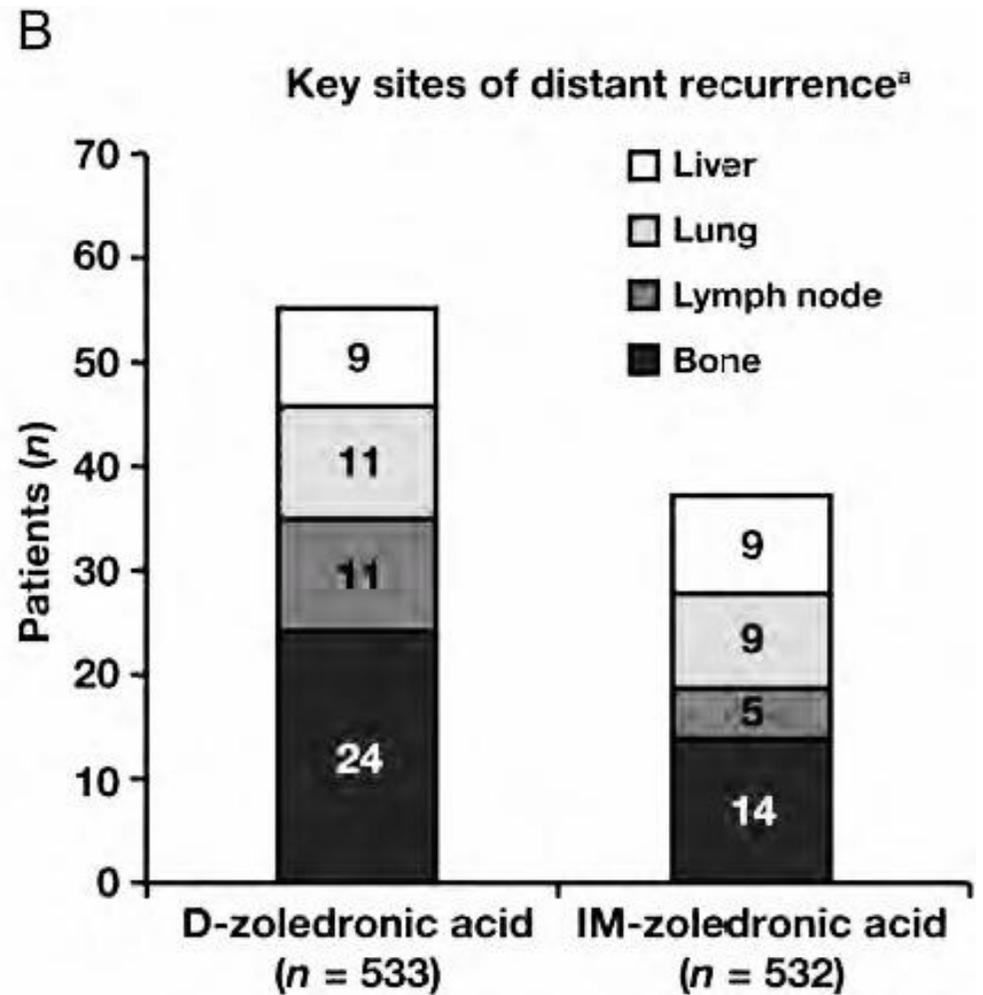
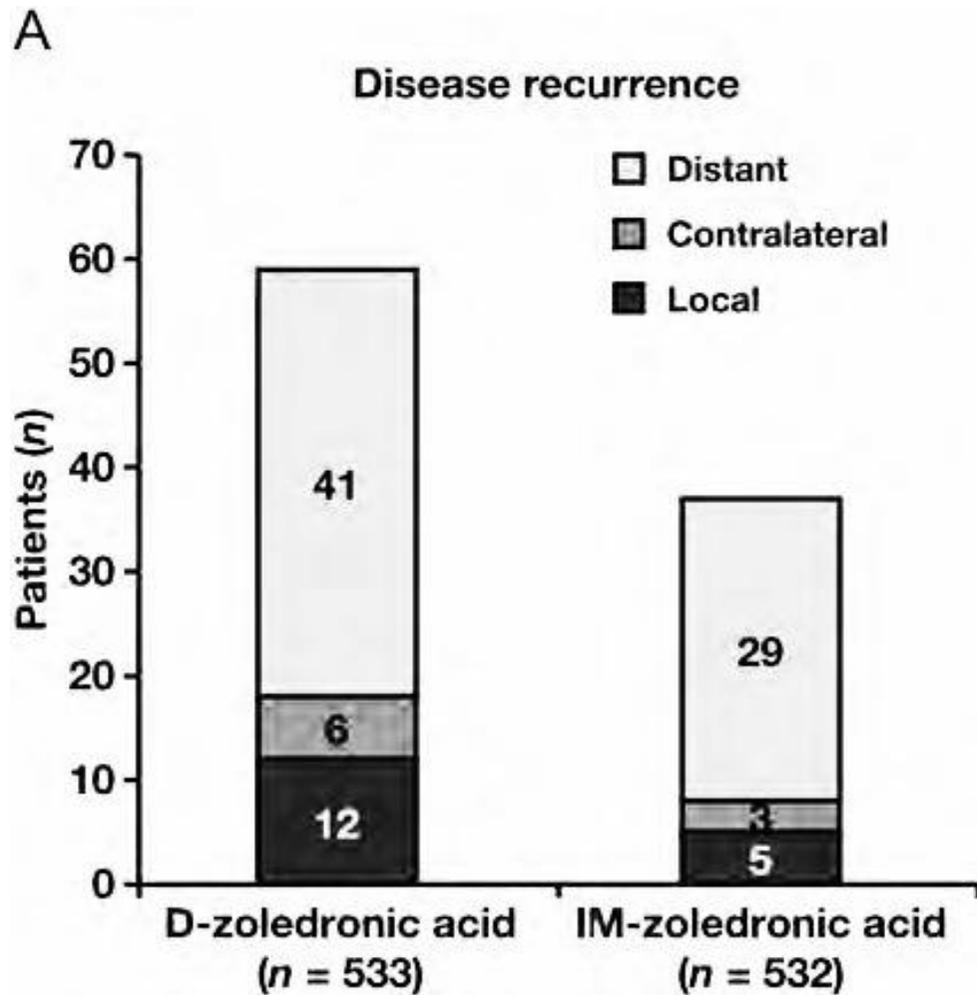
# Acide zolédronique

- **3 autres essais avec un design similaire :**
  - ZO-FAST trial, Coleman et al Ann Oncol 2013
  - E-ZO-FAST trial, Llombart et al Clin Br Cancer 2012
  - N03CC trial, Hines et al Breast Cancer Res Treat 2009
- **Résultats semblables pour le bénéfice osseux :**
  - évolution plus favorable de la DMO si zol d'emblée
  - mais peu de patientes passent dans la « zone rouge »...
  - pas d'effet sur les fractures
- **ZO-FAST : peut-être bénéfique sur survie globale et survie sans événement ?**
- **Mieux vaut-il commencer d'emblée...?**

## Incidence of a clinically meaningful 5% decline in BMD at 1 year

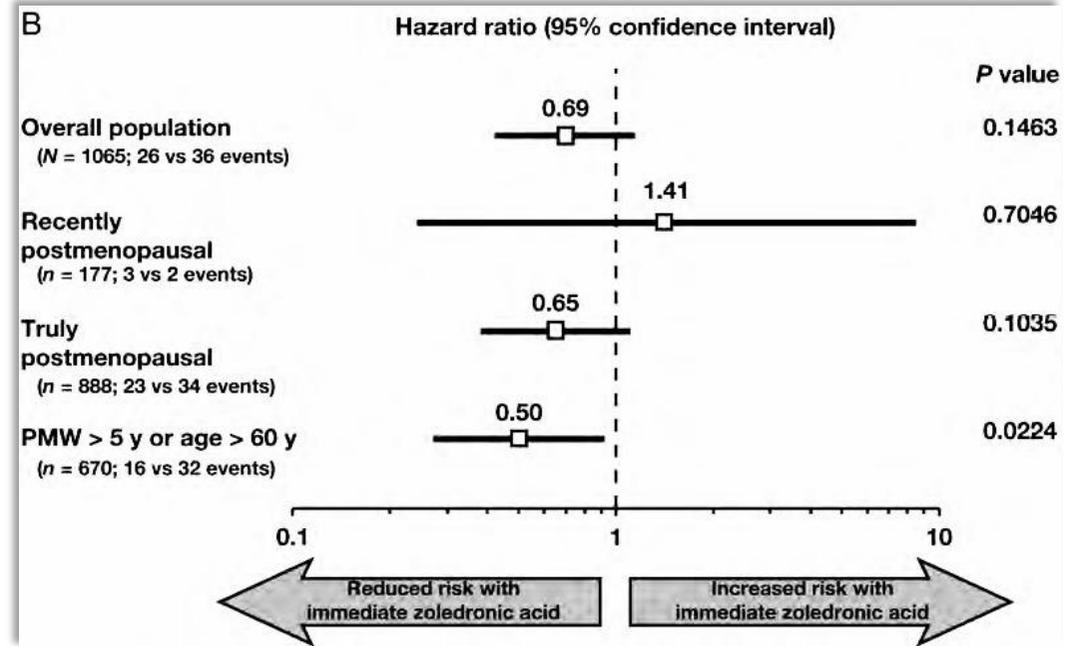
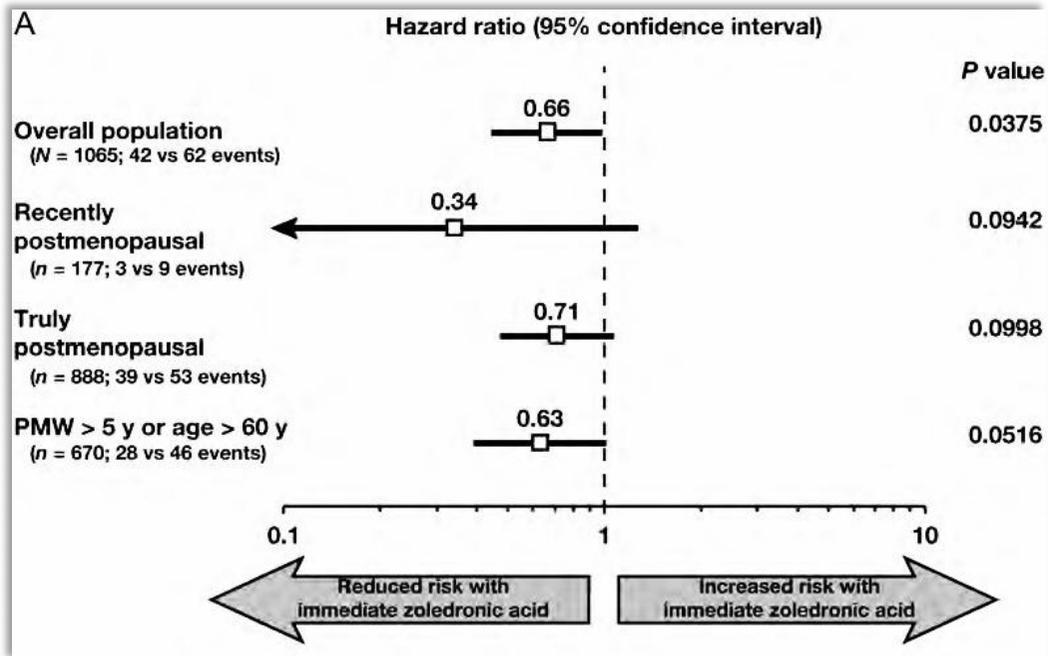
	<b>Upfront (N = 274)</b>	<b>Delayed (N = 277)</b>	<b>Total (N = 551)</b>	<b>P value</b>
<b>LS</b>				
No	191 (97%)	157 (79%)	348 (88%)	<0.0001
Yes	6 (3%)	41 (21%)	47 (12%)	
<b>FN</b>				
No	142 (92%)	141 (81%)	283 (86%)	0.0057
Yes	13 (8%)	33 (19%)	46 (14%)	
<b>TH</b>				
No	137 (96%)	111 (79%)	248 (87%)	<0.0001
Yes	6 (4%)	30 (21%)	36 (13%)	





## Disease free survival

## Overall survival



# Dénosumab

- Ellis et al JCO 2008 et Br Cancer Res Treat 2009
- Essai de phase 3 contrôlé contre placebo :
  - 252 femmes incluses
  - D-mab 60 mg tous les 6 mois pendant 2 ans
  - évaluation DMO, marqueurs, fractures, effets secondaires
- Augmentation DMO de 7,6% à 2 ans
- Diminution des marqueurs du remodelage
- Pas de conclusion sur les fractures ; bonne tolérance

# **Recommandations de pratique clinique**

- **Mesure de DMO en début de traitement**
- **Évaluation des facteurs de risque (score FRAX)**
- **Mesures générales toujours importantes : ajuster calcium et vitamine D, recommander activité physique, éliminer autres facteurs**
- **Indication d'un bisphosphonate (déno sumab) : tenir compte de l'âge, des antécédents de fracture, de la DMO, des autres facteurs de risque (FRAX)**

**BMD assessment by DXA and FRAX algorithm for the evaluation of clinical risk factors\***

**Calcium, PTH and 25-OH-Vitamin D Levels, (Markers of bone turnover)**

**Post-menopausal women with T-score < -2.5 or < -1.5 +  $\geq 1$  clinical risk factor or T-score < -1.0 +  $\geq 2$  clinical risk factors or FRAX 10-year risk of hip fracture  $\geq 3\%$**

**Post-menopausal women with history of personal fragility fracture (any site) or Age  $\geq 75$  years old (irrespective to BMD)**

**Pre-menopausal women with ovarian suppression undergoing tamoxifen or AI therapy with T-score < -1.0 or presence of  $\geq 1$  vertebral fracture or history of fragility fracture (any site, irrespective to BMD)**

Ca  
D  
Ex

**Antiresorptive treatment with zoledronic acid 4mg i.v. every 6 months denosumab s.c., or possibly oral bisphosphonates (with caution to patients compliance to therapy) for the entire period of AI treatment**