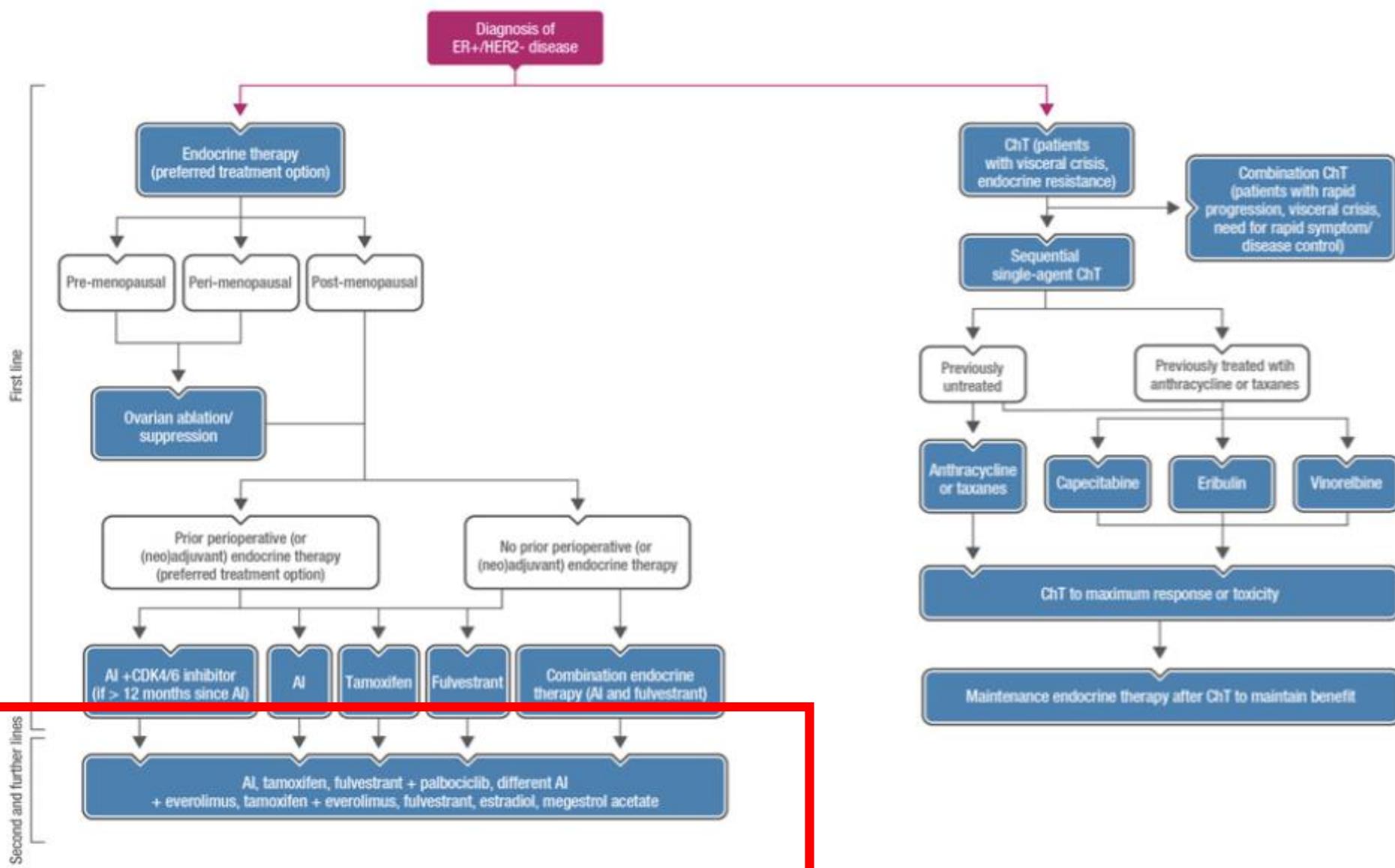


GRUPPO C

3 - QUESITO CLINICO: Nelle pazienti con carcinoma mammario HR positivo/HER2 negativo non candidate a chemioterapia, pretrattate con antiaromatase non steroideo e con ricaduta durante oppure inferiore a 12 mesi dal termine dell'ormonoterapia adiuvante, è opportuno considerare la combinazione fulvestrant+palbociclib rispetto alla combinazione exemestane+everolimus?

**Quale impatto nella pratica clinica
&
Take home message**

ER+/HER2- MBC: Terapia alla progressione



ER+/HER2- MBC:

- La sequenza ottimale delle terapie ormonali dopo la 1 linea non è definita
- La scelta è basata, fra gli altri, sulla base dei trattamenti endocrini precedentemente utilizzati in adiuvante e nella 1 linea mts
- Le opzioni disponibili includono
 - IA, tamoxifen, fulvestrant
 - Fulvestrant*palbociclib, IA*everolimus
 - megestrolo acetato

Everolimus: AEs

Most Common AEs

- Fatigue
- Stomatitis
- Rash
- Anorexia
- Diarrhea

Less frequent but clinically relevant:

- Hyperglycemia
- Pneumonitis: rare but potentially fatal

Clinical Management Strategy

- Focus on patient awareness and early intervention
- Importance of well defined management and dose reduction/delay or drug discontinuation guidelines (they exist for stomatitis, pneumonitis, hyperglycemia)

**Significant % (about 20%-25%)
of everolimus-treated patients
required a dose reduction**

SWISH Trial: Dexamethasone-Based Mouthwash for Stomatitis

- US-based, single-arm, open-label phase 2 study
- Primary endpoint: Incidence of grade ≥ 2 stomatitis at 8 weeks vs historical controls from BOLERO-2
- Patients received everolimus 10 mg plus exemestane 25 mg once daily
- 10 mL of commercially available 0.5 mg/5 mL dexamethasone oral solution to swish $\times 2$ min, and spit QID for 8 wk, starting day 1
 - Patients completed a daily adherence log, including an oral pain (range 0 to 10) and normality of diet score

Stomatitis Grade (%) at Week 8 in SWISH and BOLERO-2

	No Stomatitis	1	2	3	4
BOLERO-2* (N = 482)	39	34	20	7	0
SWISH (N = 85) [†]	79	19	2	0	0

*Stomatitis assessed by CTCAE version 3.0.

†Stomatitis assessed by CTCAE version 4.0 and Normalcy of Diet Scale or visual analog scale score.

Rugo HS, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18:654-662.

PALOMA-3: Grade 3/4 AEs

- The incidence of febrile neutropenia was similar with palbociclib plus fulvestrant (0.9%) and placebo plus fulvestrant (0.6%)
- The rates of discontinuation due to AEs were similar with palbociclib plus fulvestrant (4%) and placebo plus fulvestrant (2%)

Hematologic Grade 3/4 AEs, n (%)	Palbociclib + Fulvestrant (n = 345)	Placebo + Fulvestrant (n = 172)
Neutropenia	223 (65)	1 (< 1)
Anemia	10 (3)	3 (2)
Leukopenia	95 (28)	2 (1)
Thrombocytopenia	8 (2)	0

Nonhematologic Grade 3/4 AEs, n	Palbociclib + Fulvestrant (n = 345)	Placebo + Fulvestrant (n = 172)
Infections	7	5
Fatigue	8	2
Headache	2	0
Vomiting	1	1
Decreased appetite	3	1
Rash	2	0
Back pain	4	3
Arthralgia	1	0
Stomatitis	2	0
Dizziness	1	0
Dyspnea	1	2
Pyrexia	1	0
Insomnia	1	0

Palbociclib: Cumulative Incidence of Grade 3/4 Neutropenia

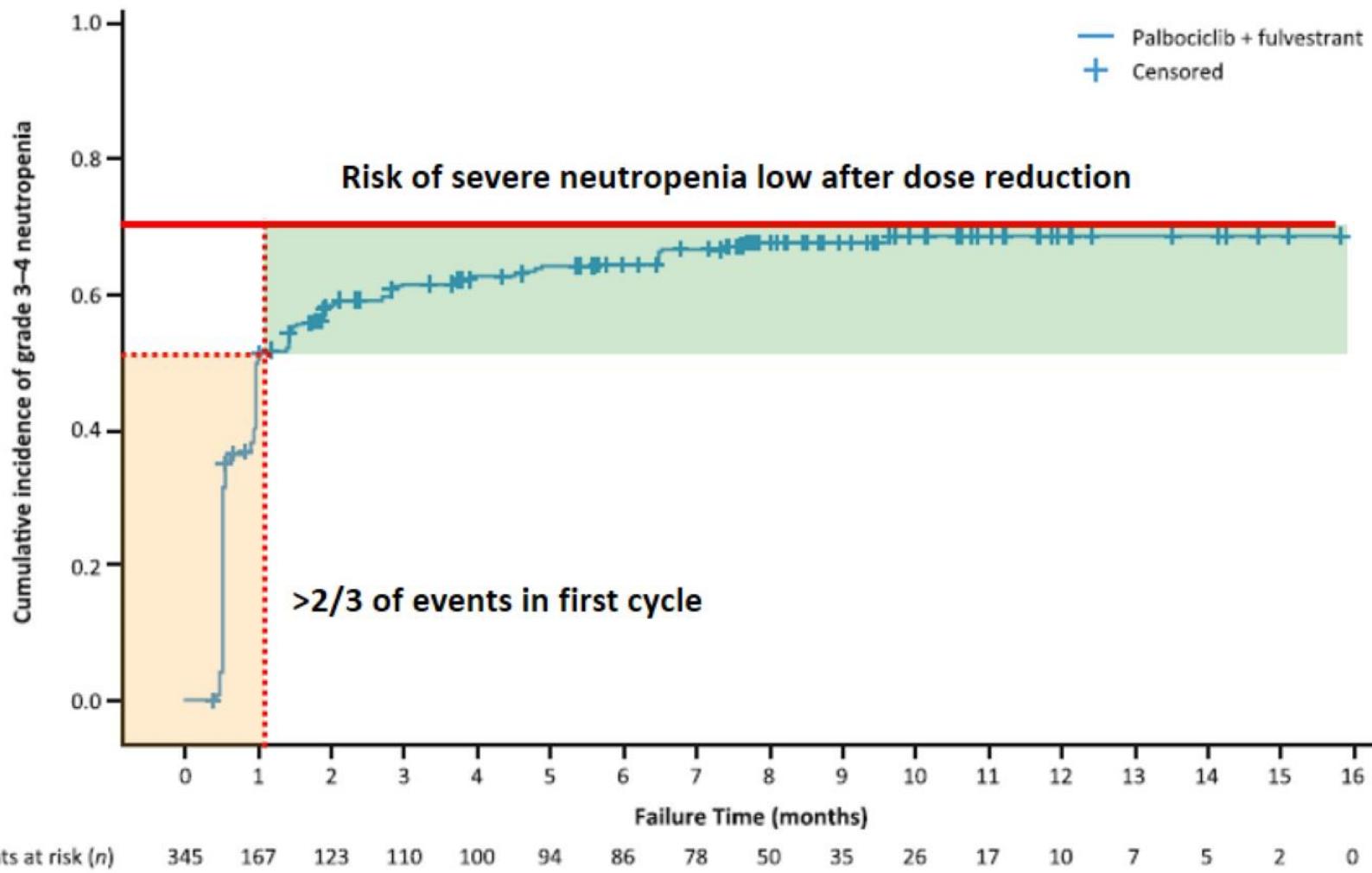


Figura 17 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO

Terapia ormonale in post-menopausa



**LINEE GUIDA
2017**



TAM
TAM > NSAI/SAI
NSAI/SAI

Ripresa precoce
(<12 mesi dalla fine
adiuvante)
QUESITO 15

Fulvestrant-Palbociclib²
Everolimus-exemestane³

Fulvestrant

Fulvestrant
Everolimus-exemestane³

NE**

*NE** = non vi sono solide evidenze disponibili che indichino uno specifico trattamento.
La scelta dipende dai farmaci non ancora ricevuti in precedenza e dalla opportunità o meno di proseguire la terapia ormonale.*

Nota 1= Palbociclib in Italia è in fase Cnn (Classe C non rimborsabile) al momento della stesura di questa Linea Guida

Nota 2 = In base a registrazione EMA

Nota 3= Everolimus prescrivibile solo dopo ricaduta o progressione a seguito di un trattamento con NSAI

Nota 4= In casi selezionati, con recidive molto tardive

Legenda: NSAI= Inibitori non sterioidei dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo); SAI=Inibitori sterioidei dell'aromatasi (Exemestane)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	<p>Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato con recettori ormonali positivi ed HER2 negativo, non candidate a chemioterapia, pretrattate con un inibitore dell'aromatasi non steroideo e con ricaduta durante o entro 12 mesi dal termine della terapia ormonale adiuvante o durante o entro 1 mese dal termine della terapia ormonale per la malattia avanzata, la combinazione di fulvestrant e palbociclib può essere considerata rispetto alla combinazione di exemestane ed everolimus</p>	Positiva debole

Giugno 2017

A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

Table 1. Potential benefits of a new treatment

- | |
|---|
| Living longer |
| Improved OS |
| Improved surrogate of OS |
| DFS (when OS data are immature in adjuvant setting) |
| Improved PFS |
| Living better |
| Improved quality of life |
| Improved surrogate of quality of life |
| Improved PFS |
| Reduced toxicity |

eUpdate - Advanced Breast Cancer Treatment Recommendations

– Published: 25 April 2017 Authors: ESMO Guidelines Committee

This update refers to the **3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 3)**

» ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) table for new therapies/indications in ER-positive/HER-2 negative (luminal) ABC*

Therapy	Disease setting	Trial	Control	Absolute survival gain	HR (95% CI)	QoL/toxicity	MCBS score**
Palbociclib plus fulvestrant	Hormone-receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer previously treated with endocrine therapy	Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant in Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3) [2,3] Phase III NCT01942135	Fulvestrant plus placebo	PFS gain: 4.9 months Median PFS: 4.6 months	PFS HR: 0.46 (0.36-0.59)	QoL: delayed deterioration	4 (Form 2b, mature data on OS not available)

The addition of CDK4/6 inhibitor palbociclib to Fulvestrant, beyond 1st line therapy, for pre/peri/postmenopausal patients, provided significant improvement in PFS (~5 months) as well as improvement of QoL, and is a treatment option. OS results are awaited.

1 A

Voters: 42

Yes: 86% (36)

Abstain: 10% (4)

For pre/peri-menopausal pts, an LHRH-agonist must also be used.

At present, no predictive biomarker other than hormone receptor status exists to identify patients who will benefit from these type of agents and research efforts must continue.

Considerazioni finali

- Le opzioni terapeutiche attuali oltre la 1 linea considerano pazienti già pretrattati con IA: la sequenza dei trattamenti è destinata a modificarsi a breve (in assenza di nuove evidenze ... estrapolazioni dati dei trials)
- La maggioranza delle pazienti con MBC ha un'età > 60 aa: comorbidità e la conseguente polifarmacia rendono indispensabile uno stretto monitoraggio dei pazienti, non solo per gli eventi collaterali attesi
- La tossicità finanziaria dei trattamenti deve essere presa in considerazione nel processo decisionale