



Nouvelle Génération Médicale  
المستقبل الطبي للجيل الجديد

# Quoi de neuf dans le traitement médical du cancer

Docteur Bachar EL SAYADI

Service d’Oncologie Médicale

CHES Evreux-Vernon

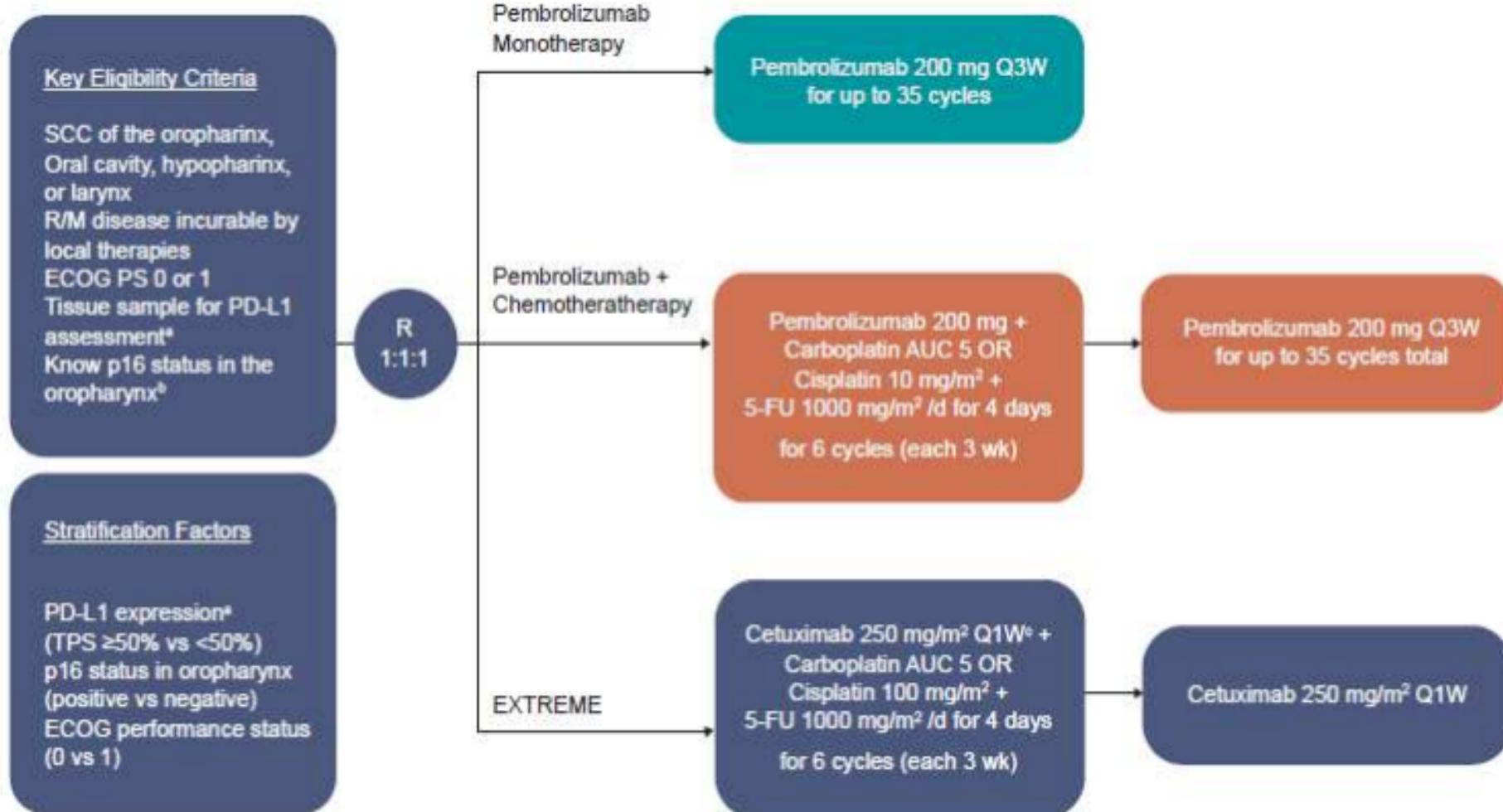
NGM juin 2019



# Cancer ORL

- 2018 Année riche
- CETEC : 1 er ligne de traitement dans les ctec en rechute ou métastatique
- Etude phase III ESMO 2018 **KENYOTE 048** , 3 bras **PVS P+ 5F cis/carb VS cetu + cis/carbo +5F**
- Stratification **PDL1 , p16**
- Essai positif pembro > extreme si pd l1 +  
Pembro + dblé à base de platine > extreme
- Pembro va devenir standard en 1 er ligne si pd l1 +
- Pembro + dblé si pd l1 nég

# Immunothérapie en première ligne: KN-048



## Objectifs principaux:

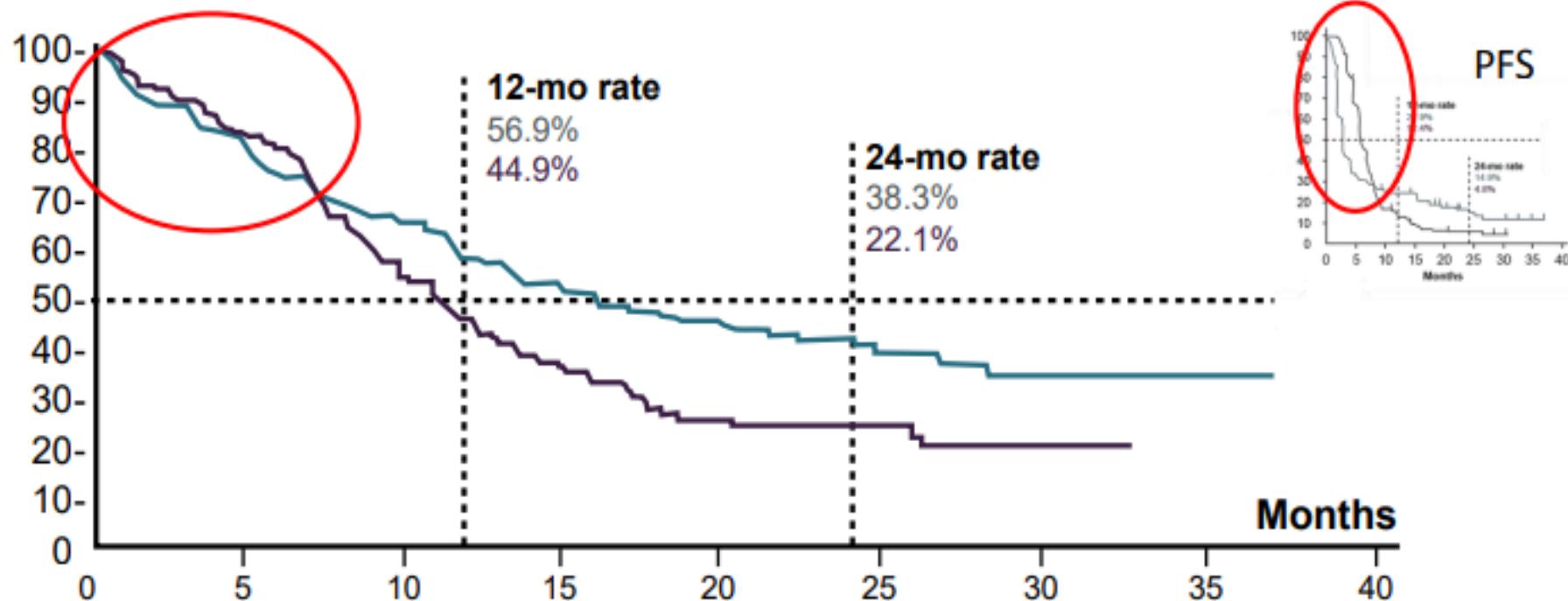
OS et PFS

Dans les populations totale, CPS>20, CPS>1

TPS > 50%	22%
CPS > 20	40-45%
CPS > 1	85%

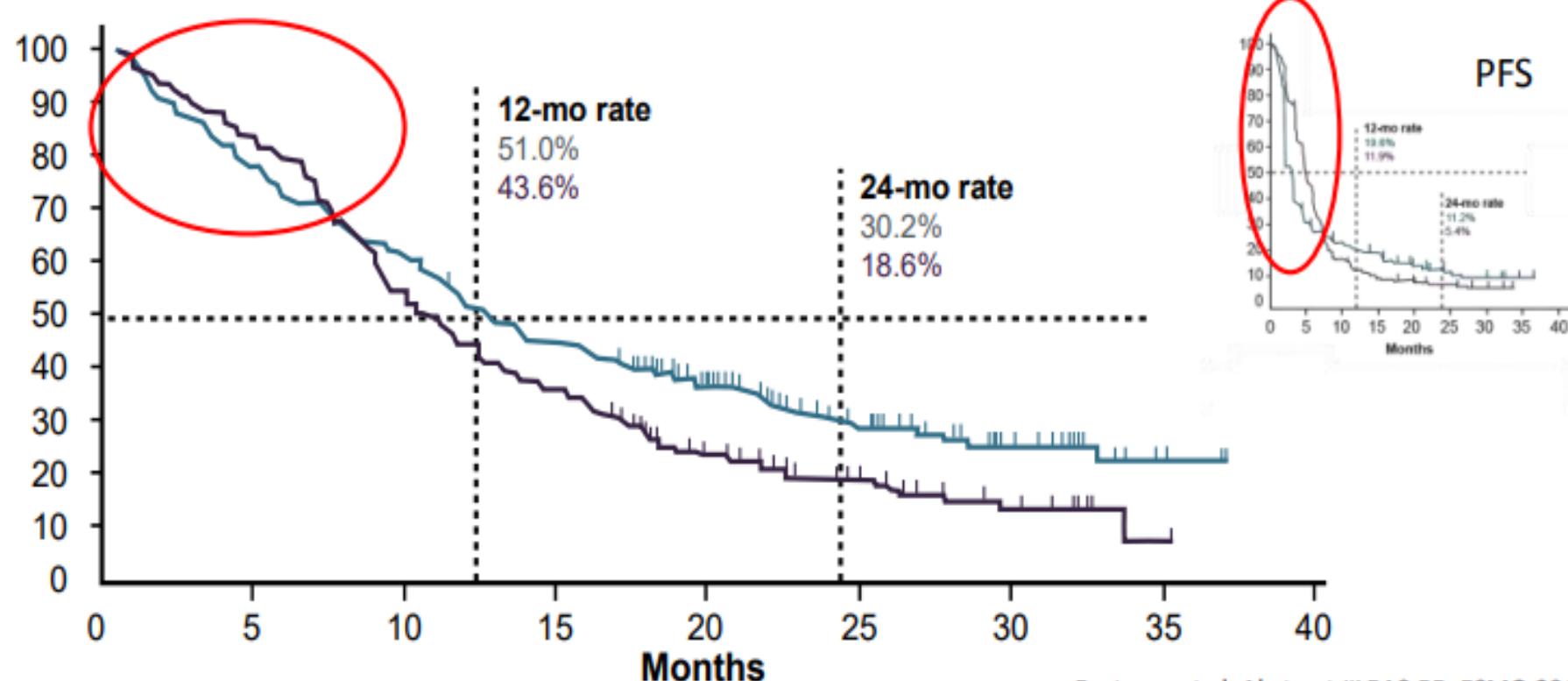
# Résultats CPS≥20 (42% des patients)

Groupes	ORR %	DoR mois	PFS mois	OS mois	Toxicités Gr ≥3 (%)
Pembro	23,3	20,9	3,4	<b>14,9</b>	16,7
Extreme	36,1	4,2	5,0	<b>10,7</b>	69
p			0,5	<b>HR=0,61 P=0,0007</b>	



# Résultats CPS $\geq$ 1 (85% des patients, mais avec les CPS > 20)

Groupes	ORR %	DoR mois	PFS mois	OS mois	Toxicités Gr $\geq$ 3 (%)
Pembro	19,1	20,9	3,2	12,3	16,7
Extreme	34,9	4,5	5,0	10,3	69
p			0,5	HR=0,78 P=0,0086	

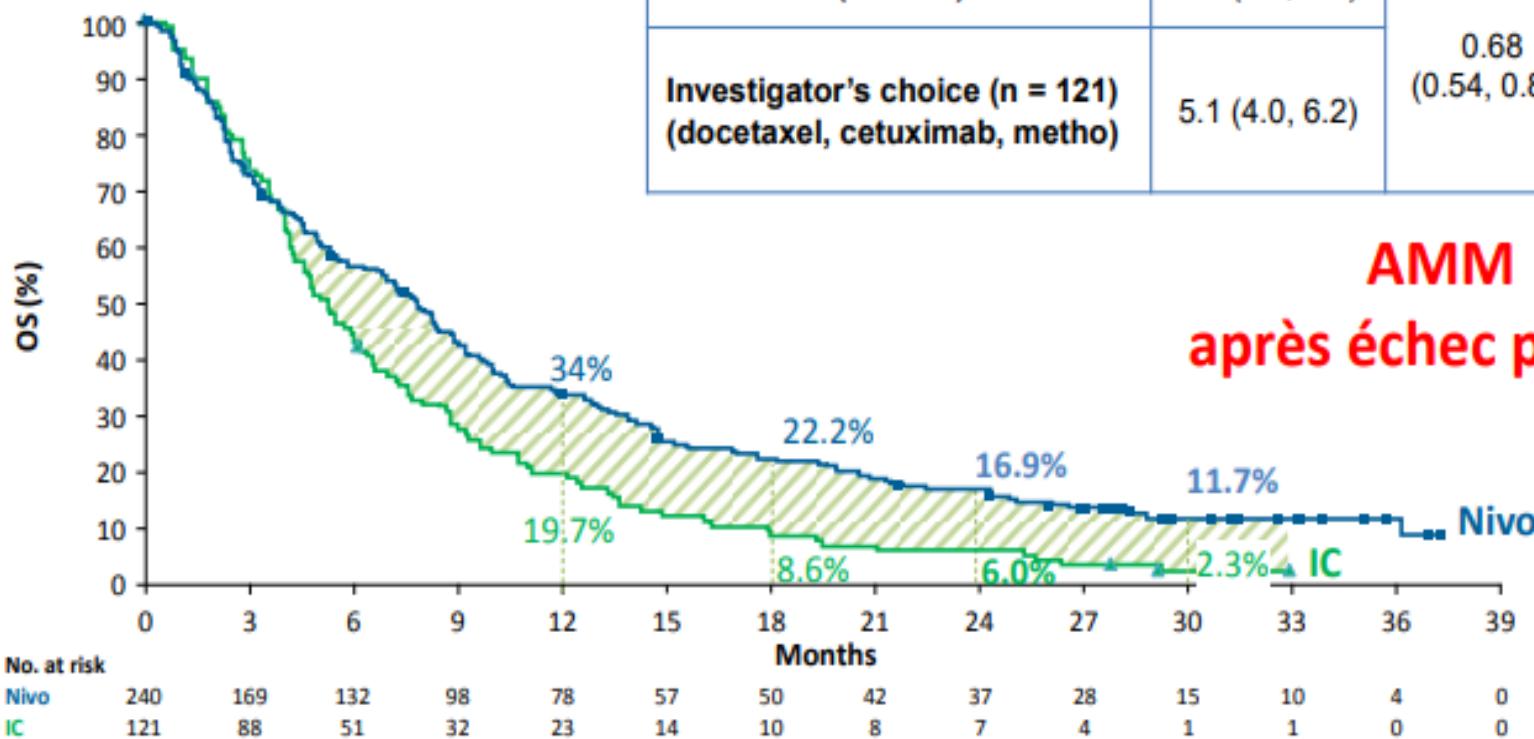


# 2 EM LIGNE dans les CETEC M+

- Check mate 141
- Nivo vs choix de l investigator (metho , cetu , docetaxel)
- 1<sup>er</sup> essai + de supériorité du nivolumab
- Bénéfice en SG dans le groupe avec et sans PDL 1 +
- AMM européenne avril 2017 remboursé en France en juin 2018

# L'immunothérapie, référence après échec du platine Nivolumab

R  
MTX ou docetaxel  
ou cetuximab  
Nivolumab



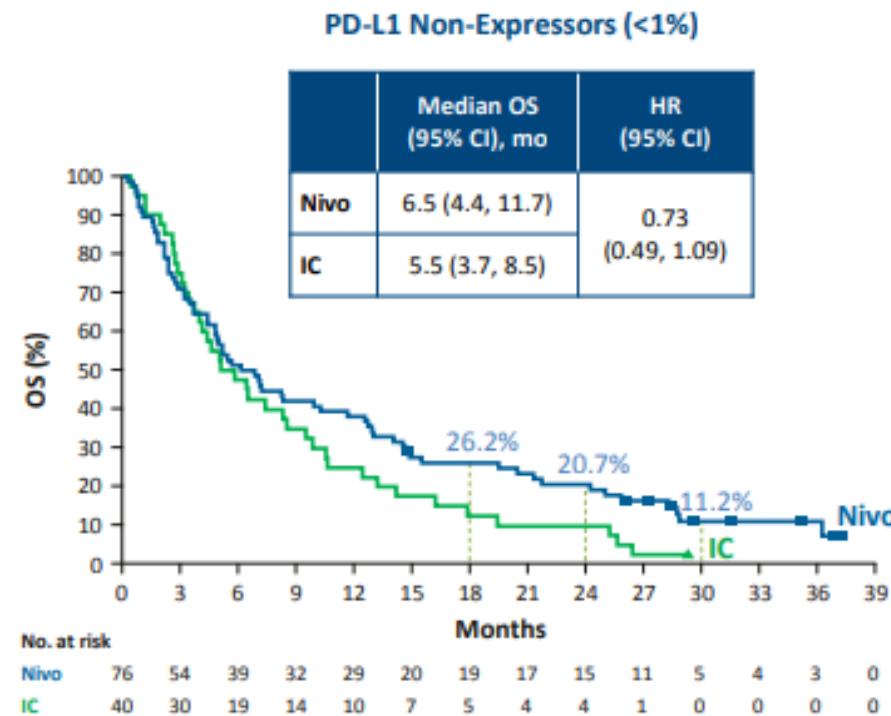
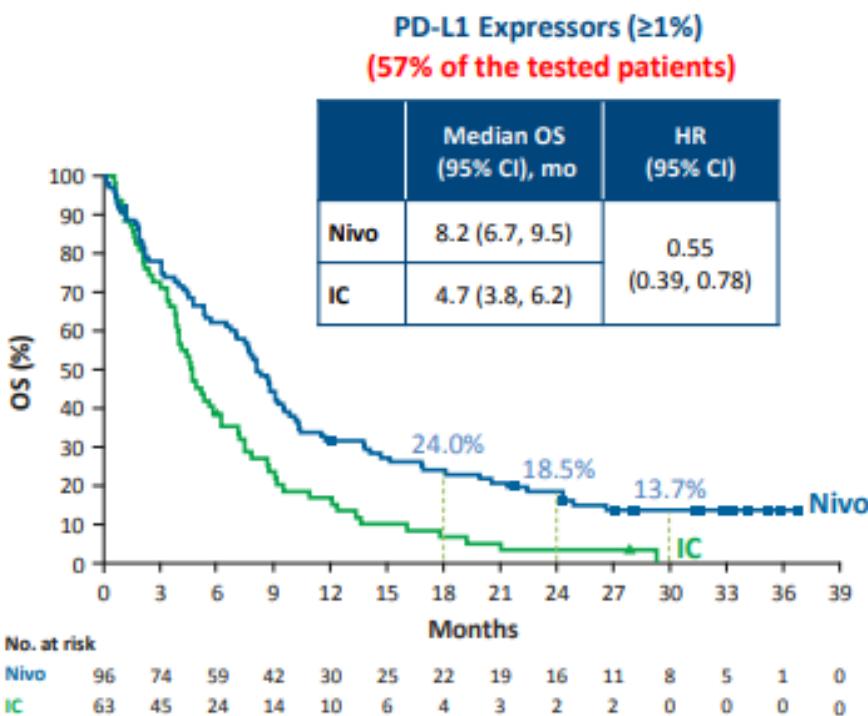
Pas de différence en PFS

	Median OS, mo (95% CI)	HR (95% CI)
Nivolumab (n = 240)	7.7 (5.7, 8.8)	0.68 (0.54, 0.86)
Investigator's choice (n = 121) (docetaxel, cetuximab, metho)	5.1 (4.0, 6.2)	

AMM  
après échec platine

# Survie globale selon l'expression de PDL1 (disponible chez 76% des patients)

R  
MTX ou docetaxel  
ou cetuximab  
Nivolumab



Symbols represent censored observations

AMM

quelle que soit l'expression de PDL1

•SEIN

# Suppression ovarienne chez les femmes non ménopausées

- Etude **TEXT** et **SOFT** ont été actualisées
- Soft suivi médian de 8 ans : exem + SO améliorait la SSR à 8 ans de 5.2 % pour les patientes ttt par la chimiothérapie
- Pour les patiente sans chimiothérapie TAMOXIFENE seul reste la recommandation

# SOFT and TEXT Designs

Enrolled: Nov03 - Apr11

- Premenopausal HR+
- ≤12 wks after surgery
- Planned OFS
- No planned chemo (40%)  
OR planned chemo (60%)

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

TEXT (n=2672)

- Tamoxifen+OFS x 5y
- Exemestane+OFS x 5y

Current Follow-up

Median follow-up 9 years

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

SOFT (n=3066)

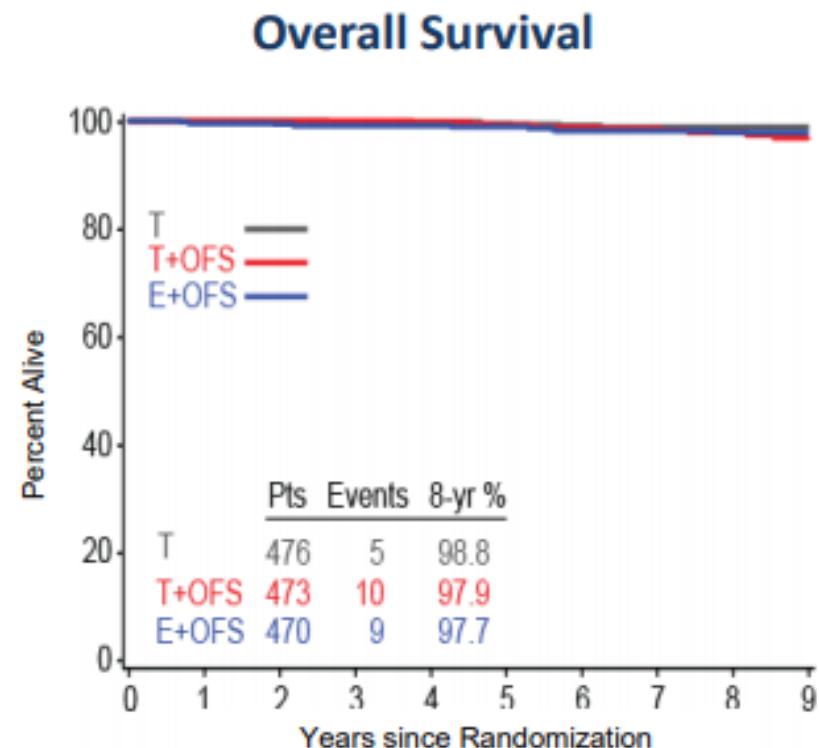
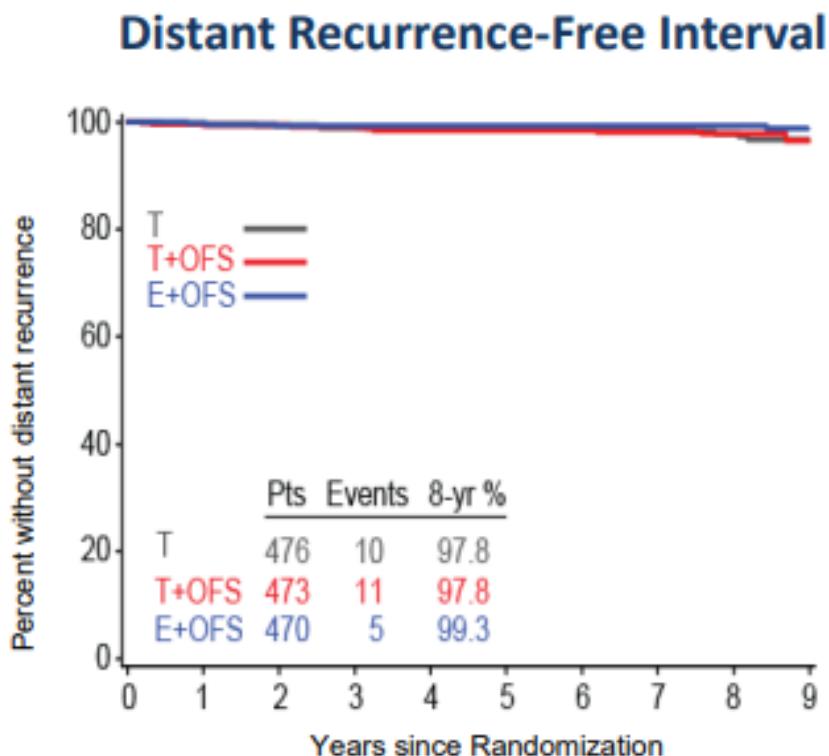
- Tamoxifen x 5y
- Tamoxifen+OFS x 5y
- Exemestane+OFS x 5y

Median follow-up 8 years

- Premenopausal HR+
- ≤12 wks after surgery
- No chemo (47%)  
OR
- Remain premenopausal  
≤ 8 mos after chemo (53%)

OFS=ovarian function suppression

# Etude SOFT: Patientes sans CT adjuvante

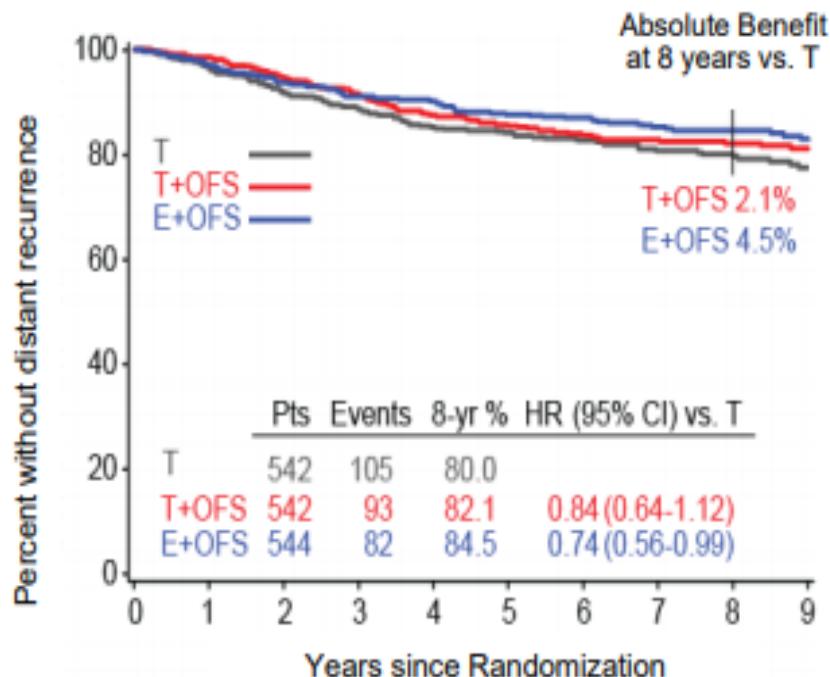


→ Population à très faible risque de rechute.

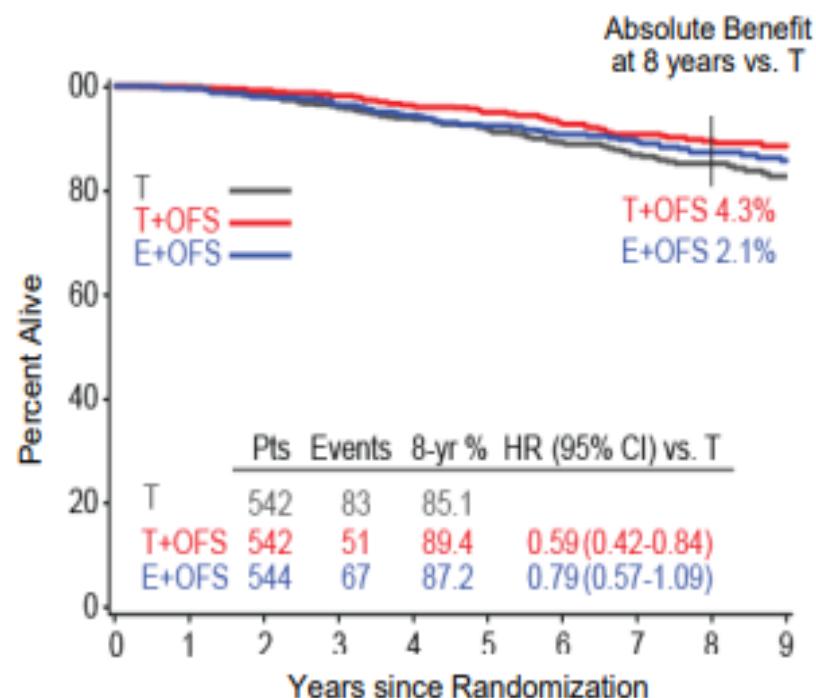
→ Parmi les 24 décès, 12 décès non reliés à la pathologie cancéreuse.

# Etude SOFT: Patientes avec CT adjuvante

## Distant Recurrence-Free Interval



## Overall Survival



→ Amélioration significative de la survie globale  
dans le bras TAM + SO.

# Rechutes tardives et prolongation de l'hormonothérapie adjuvante

- méta-analyse du groupe d'oxford EBCTCG
- A démontré que le ce risque est présent jusqu'à 20 ans après le dgx
- Il est important de déterminer quelles sont les femmes à risque accru
- Un score de risque appelé CTS5 (taille T , âge, ggl )
- Attention aux toxicité : cardiovasc , fractures,
- Importance de bien sélectionner les patientes en évaluant le rapport bénéfice - risque

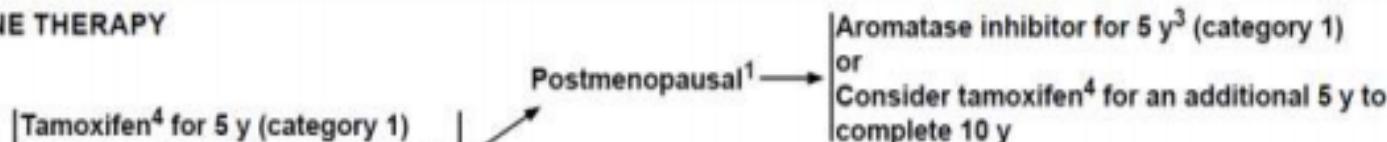
# Prolongation de l'hormonothérapie adjuvante



## NCCN Guidelines Version 3.2018 Invasive Breast Cancer

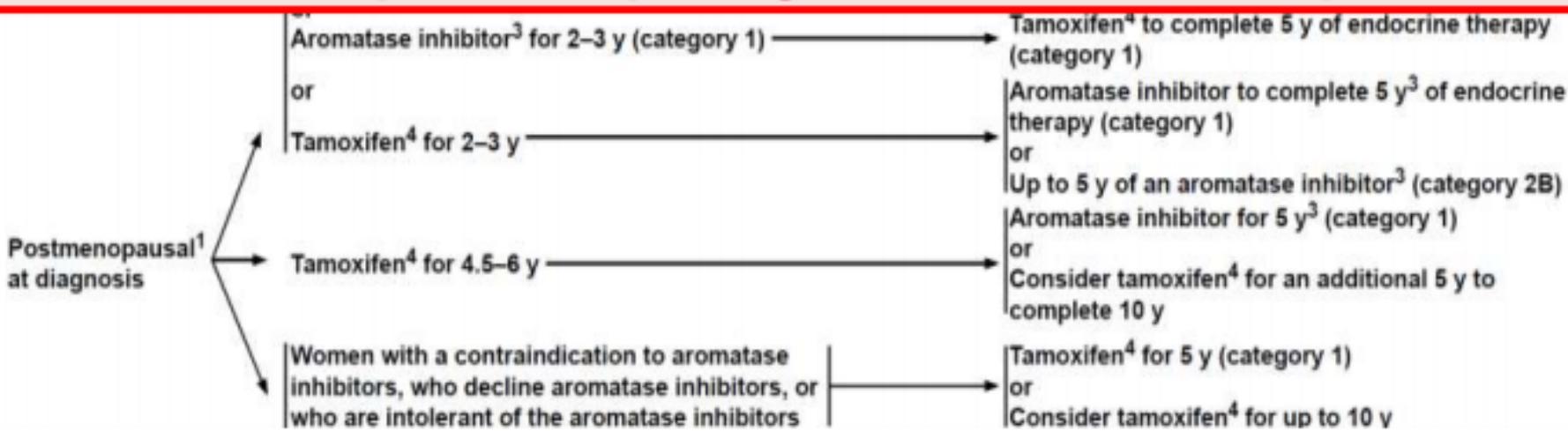
[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY



→ TAM 10 ans est supérieur à TAM 5 ans

- La prolongation par un IA est surtout bénéfique après le TAM
- Si un IA est prescrit en prolongation, 2 ans sont identiques à 5 ans



## Score CTS5 basé sur les études ATAC et BIG 1-98

---

- 4735 patientes dans ATAC et 6711 patientes dans BIG 1-98
  - Nombre de ganglions envahis
  - Taille tumorale
  - Grade 1/2 versus 3
  - Age
  - TAM versus IA

# Sein métastatique

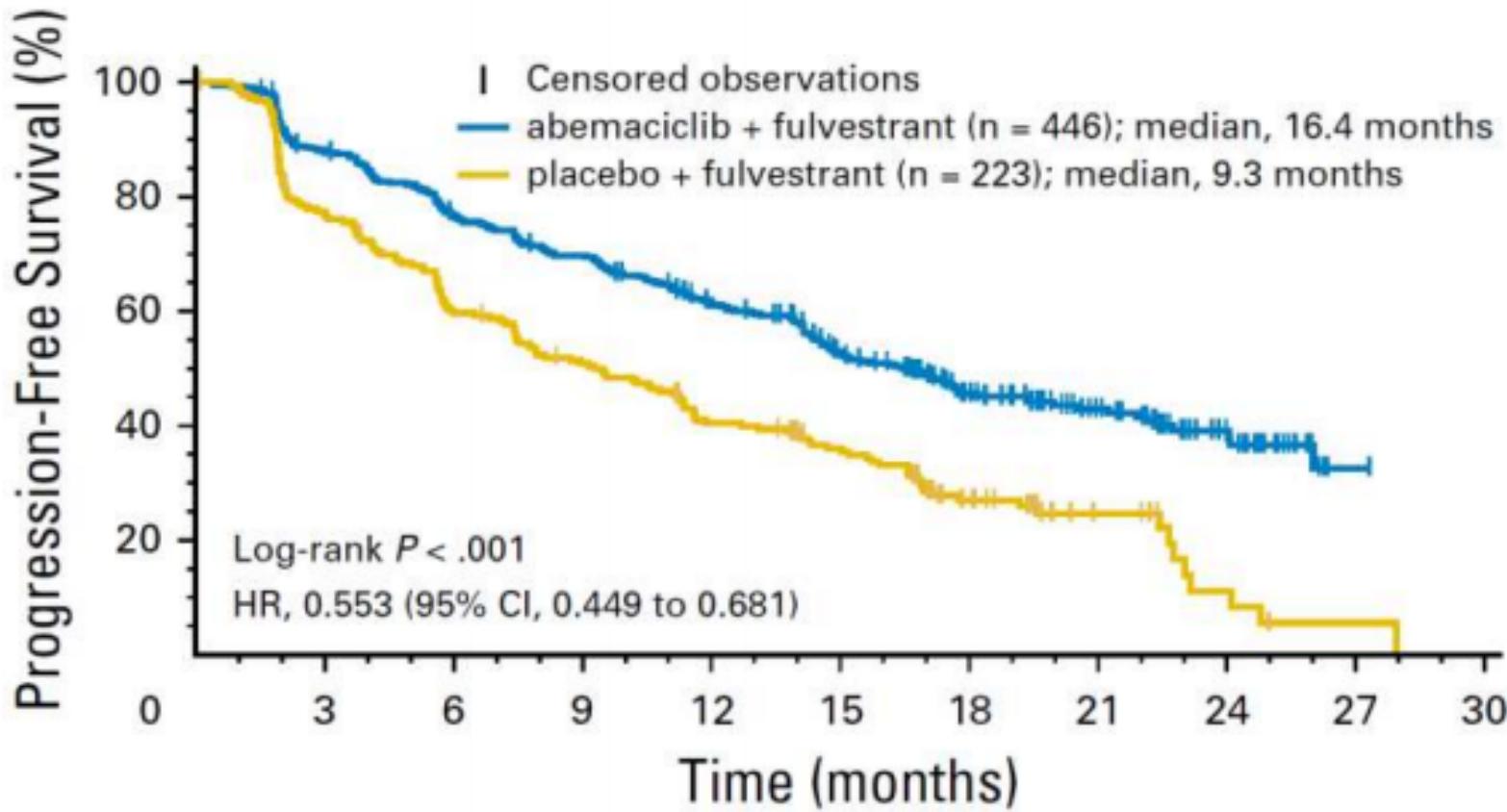
- Les I CDK4/6 sont associés à une meilleure SSP combiné avec HT
- MONALEESA : bénéfice en SSP AVEC RIBOCICLIB + FULV
- PALOMA -3 les résultats en SG présenté à l ESMO 34.9 VS 28(ful seul) soit amélioration de 6 mois
- À noter que dans l étude PALOMA 3 ET MONARCH2 , le bénéfice en SSP aussi pour les femmes non ménopausées
- Les femmes en pré-ou péri-ménopause doivent avoir une SO et être traitées comme les ménopausées
- À ce jour , toutes les études avec Icdk4/6 + en SSP

## Deuxième ligne métastatique

---

Etude	N	MFU	PFS Placebo	PFS CDK4/6 i	HR 95% CI
PALOMA-3 FUL +/- PALBO	521	15	4,6	11,2	0,50 0,40-0,62
MONARCH-2 FUL +/- ABEMA	669	19,5	9,3	16,4	0,55 0,45-0,68
MONALEESA-3 FUL +/- RIBO	345	20,4	9,1	14,6	0,57 0,42-0,74

# Etude MONARCH - 2



No. at risk

abemaciclib + fulvestrant

446	367	314	281	234	171	101	65	32	2	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

placebo + fulvestrant

223	165	123	103	80	61	32	13	4	1	0
-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---	---

# Efficacité chez les patientes non ménopausées

---

Etude	N	MFU	HR	p value
PALOMA-3 FUL + SO +/- PALBO	106	15	0,50	0,013
MONALEESA-7 TAM/IANS + SO +/- RIBO	335	19,2	0,55	$1 \times 10^{-9}$
MONARCH-2 FUL + SO +/- ABEMA	114	19,5	0,45	0,002

# Sein triple neg

- En néo Adj
- Etude Brightness : apport du carbo seul ou en association avec Vélibparib à une chimio séq par pacli hebdo et EC  
TR complète 58 vs 31 % HRD associée à un meilleur PCR  
( rôle du carbo , vélibparib négatif)

# Triple nég métastatique

- Etude EMBRACA a démontré que TALAZOPARIB améliore significativement la SSP par rapport à une chimio au choix du médecin
- Etude IMpassion130 1<sup>er</sup> phase III + 902 patients nab pacli + atezo VS nab + placebo survie médiane 21.3 vs 17.6 mois bénéfice plus important chez les PDL1+

### Key IMpassion130 eligibility criteria:

- Metastatic or inoperable locally advanced TNBC
  - Histologically documented<sup>b</sup>
- No prior therapy for advanced TNBC
  - Prior chemo in the curative setting, including taxanes, allowed if TFI  $\geq 12$  mo
- ECOG PS 0-1

### Stratification factors:

- Prior taxane use (yes vs no)
- Liver metastases (yes vs no)
- PD-L1 status on IC (positive [ $\geq 1\%$ ] vs negative [ $< 1\%$ ])

R  
1:1

### Atezo + nab-P arm:

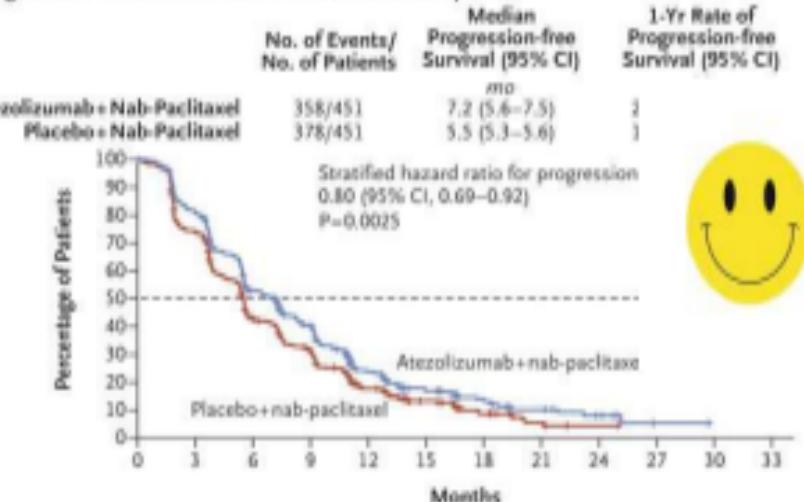
- Atezolizumab 840 mg IV
  - On days 1 and 15 of 28-day cycle
  - + nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV
    - On days 1, 8 and 15 of 28-day cycle

*Double blind; no crossover permitted*

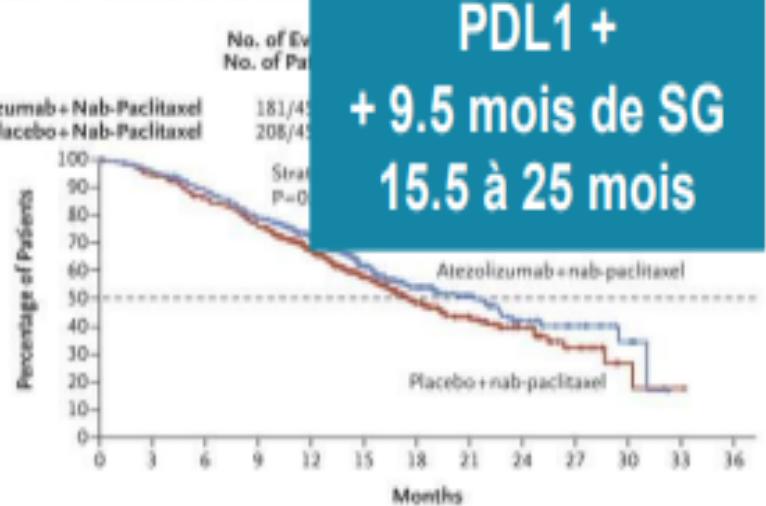
RECIST v1.1  
PD or toxicity

### Plac + nab-P arm:

- Placebo IV
  - On days 1 and 15 of 28-day cycle
  - + nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV
    - On days 1, 8 and 15 of 28-day cycle

**A Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population**

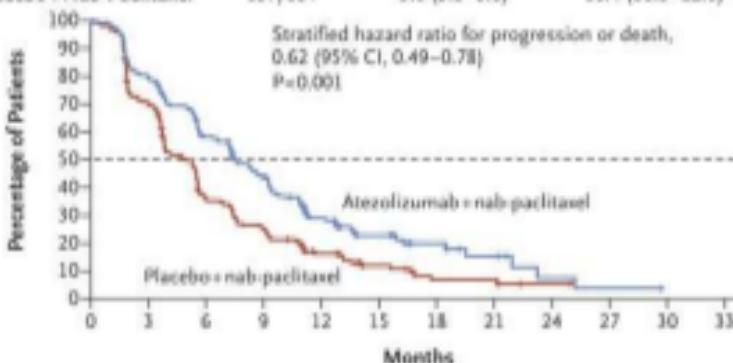
No. at Risk											
Atezolizumab + nab-paclitaxel	451	360	226	164	77	34	20	11	6	1	NE
Placebo + nab-paclitaxel	451	327	183	130	57	29	13	5	1	NE	NE

**C Overall Survival in the Intention-to-Treat**

No. at Risk											
Atezolizumab + nab-paclitaxel	451	426	389	337	271	146	82	48	26	15	6
Placebo + nab-paclitaxel	451	419	375	328	246	145	89	52	27	12	3

**B Progression-free Survival in the PD-L1-Positive Subgroup**

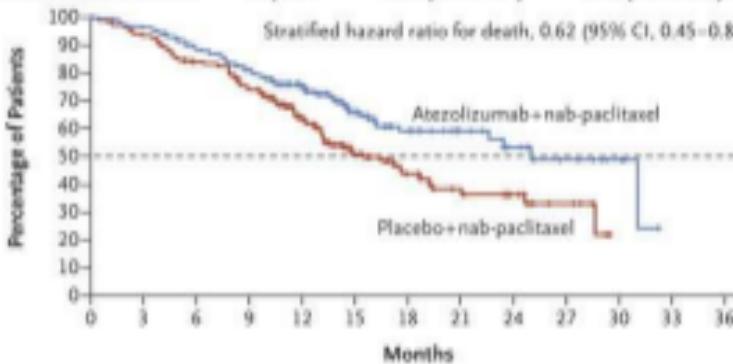
	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival [95% CI]	1-Yr Rate of Progression-free Survival [95% CI]
Atezolizumab + Nab-Paclitaxel	138/185	mo	29.1 (22.2–36.1)
Placebo + Nab-Paclitaxel	157/184	5.0 (3.8–5.6)	16.4 (10.8–22.0)



No. at Risk											
Atezolizumab + nab-paclitaxel	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE
Placebo + nab-paclitaxel	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE

**D Overall Survival in the PD-L1-Positive Subgroup**

	No. of Events/ No. of Patients	Median Overall Survival [95% CI]	2-Yr Rate of Progression-free Survival [95% CI]
Atezolizumab + Nab-Paclitaxel	64/185	25.0 (22.6–NE)	53.5 (42.3–64.6)
Placebo + Nab-Paclitaxel	88/184	15.5 (13.1–19.4)	36.6 (26.4–46.7)



No. at Risk											
Atezolizumab + nab-paclitaxel	185	177	160	142	113	61	36	22	15	9	5
Placebo + nab-paclitaxel	184	170	147	129	89	44	27	19	13	6	NE

- ONCOLOGIE DIGESTIVE

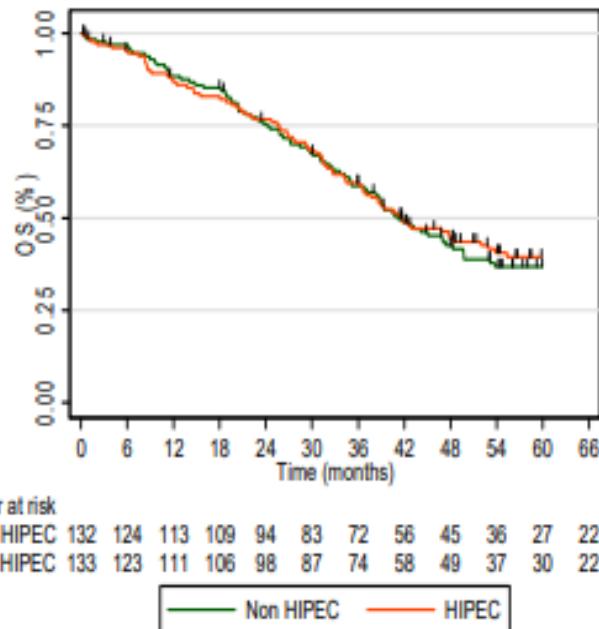
- **Etude prodige 7** : patient en carcinose P avec résidu de 1 mm randomisés entre CHIP à l oxali et chirurgie seule ,il n'y a pas de difference de SG (41.7 VS 41.2 mois) et une surmortalité dans le bras CHIP CHIP à l'oxali n'apporte pas de bénéfice en SG ni SSP
- **Etude prophilochip** : intérêt du second look avec CHIP en fin de chimio adj pour le CCR opérés à HR de carcinose P Aucune différence en SSP ni en SG , taux de rechute identiques Une surveillance rapprochée reste à préconisée chez ces patients

# Métastases peritonéales Juin 2018

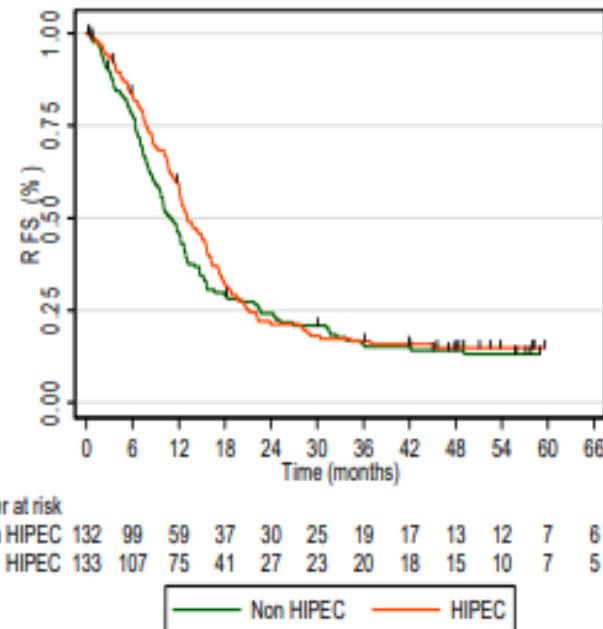
2018 ASCO  
ANNUAL MEETING  
DRIVING DISCOVERY. SHARING THE REACH OF PRACTICE.  
JUN 2-5, 2018 | CHICAGO, IL | USA

## PRODIGE 7

### Overall Survival



### Disease Free Survival



	HIPEC	Non-HIPEC	P-value
Median OS	41.7 months	41.2 months	0.995
5-year Survival	39.4%	36.7%	

	HIPEC	Non-HIPEC	P-value
Median DFS	13.1 months	11.1 months	0.486
5-year Survival	14.8%	13.1%	

# PROPHYLOCHIP

## Colorectal, haut risque de rechute péritonéale

### Phase III

Intérêt de CHIP adjuvante

Chir  
&  
Chimio  
post-op

R

n = 130

Surveillance

Pas de délai entre R et CHIP  
mais bilan d'extension neg valable 2 mois avant R



CHIP  
Puis surveillance

Tumeur I<sup>1/2</sup>e réséquée  
+  
Perforée  
Ou M ovaire réséquée  
Ou Carc. P. limitée réséquée

Objectif I :

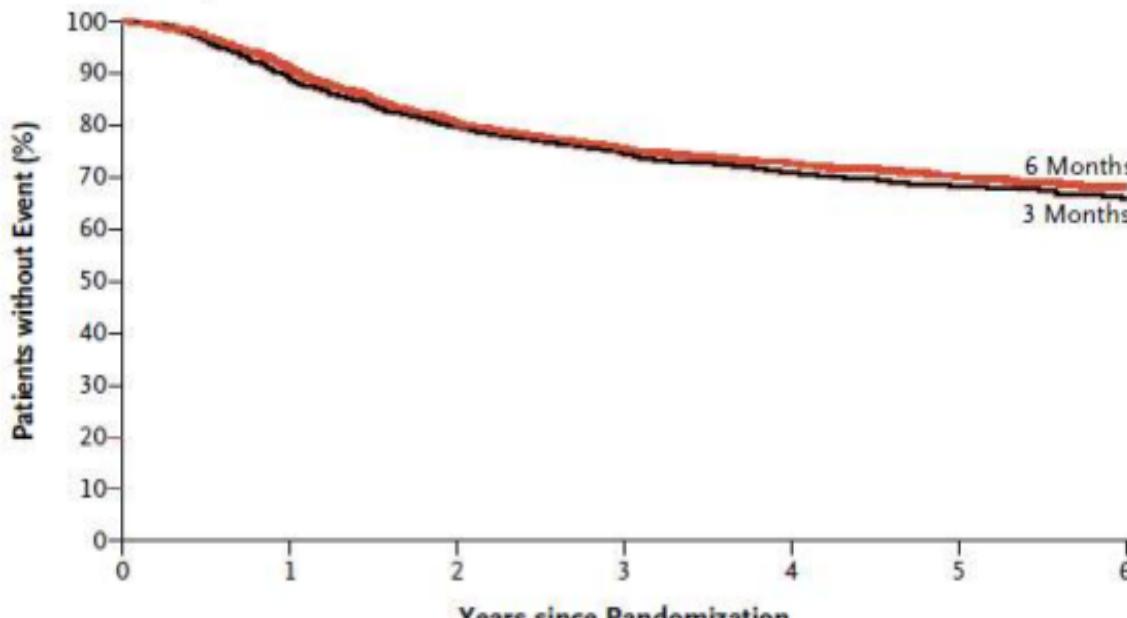
Survie sans récidive à 3 ans

- **ETUDE IDEA** : avec 12834 à comparé 3 mois vs 6 mois de chimio adj

pour les CCR stade III étude négative en SSR mais en sous groupe : non infériorité du CAPOX pour CCR à bas risque de récidive(T1-3, N1,M0) , pour les HR (T4N2M0) 6 mois supérieur

# Disease-free survival: primary endpoint not met

A Disease-free Survival in Overall Population



No. at Risk

	6 Months	5530	4477	3065	1679	873	334
	3 Months	6424	5446	4464	3000	1609	826

# IDEA : Recommandations

		CT	
		XELOX	FOLFOX
Risk groups	Low-risk (T1-3 N1) ~60%	3 months	(3-) 6 months
	High-risk (T4 et/ou N2) ~40%	3 (-6) months	6 months
		Non-inferior	Uncertain
		Inferior	

# IDEA : Recommendations

---

		CT	
		XELOX	FOLFOX
Risk groups	Low-risk (T1-3 N1) ~60%	3 months	(3-) 6 months
	High-risk (T4 et/ou N2) ~40%	3 (-6) months	6 months

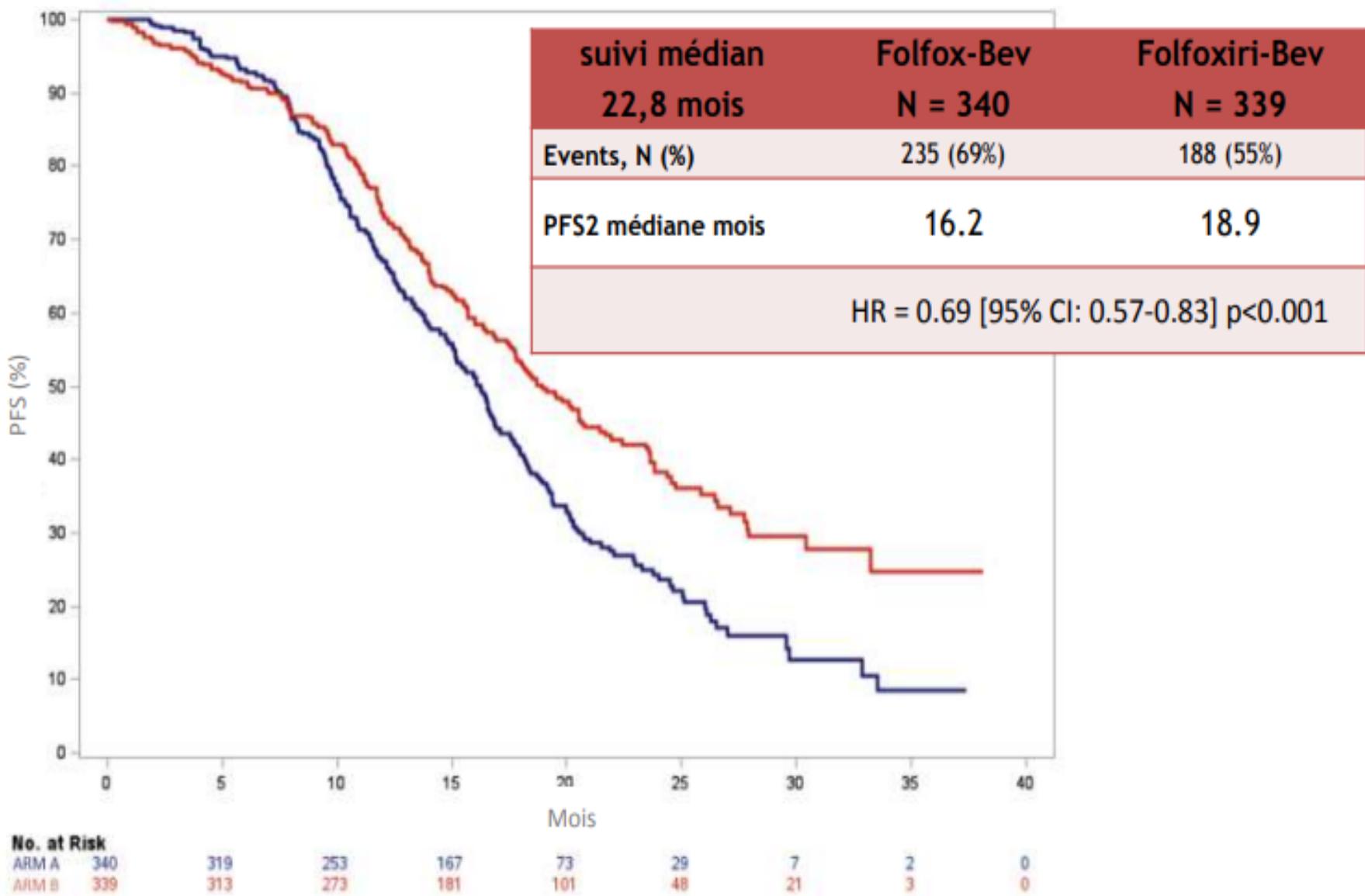
Non-inferior

Uncertain

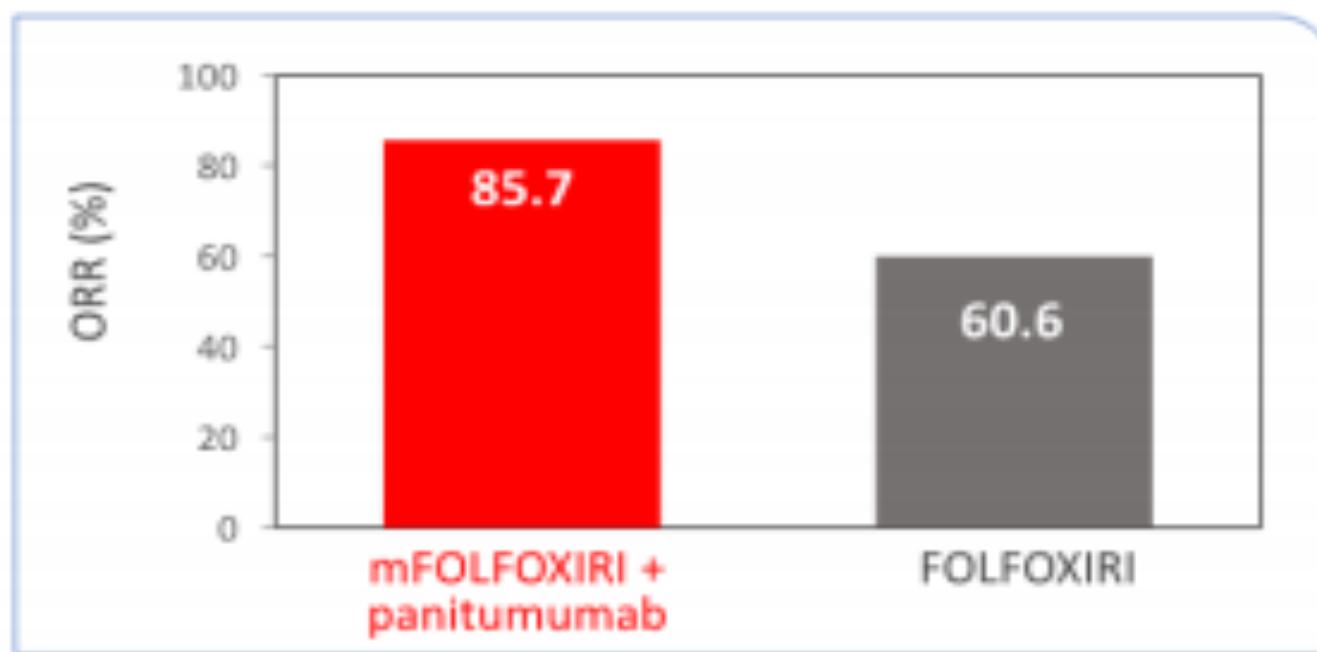
Inferior

- Etude Tribe -2 phase III FOLFOXIRI+BEVA vs (FOLFOX ou FOLFIRI ) + BEVA bénéfice en SSP(18.9 vs16.2) sans majoration de toxicité les données de SG en cours
- Etude VOLFI phase II mFOLFOXIRI+ anti EGFR vs FOLFOXIRI seul chez les RAS sauvage le TR (85.7 vs 54.5)  
le taux de résection plus important dans le groupe mfolfoxiri  
Le taux de contrôle de la maladie restait supérieur en cas de localisation colique gauche et en cas de mutation BRAF  
Mais pas de différence de SSP , SG en cours

# → TRIBE 2 : objectif principal (PFS2)



## VOLFI : Objectif principal / taux de réponse



mFOLFOXIRI + panitumumab (n=63)		FOLFOXIRI (n=33)		Odds ratio	p
%	95% CI	%	95% CI		
85.7	74.6-93.3	60.6	42.1-77.1	3.900 (1.44-10.52)	0.0096

- PANCREAS

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

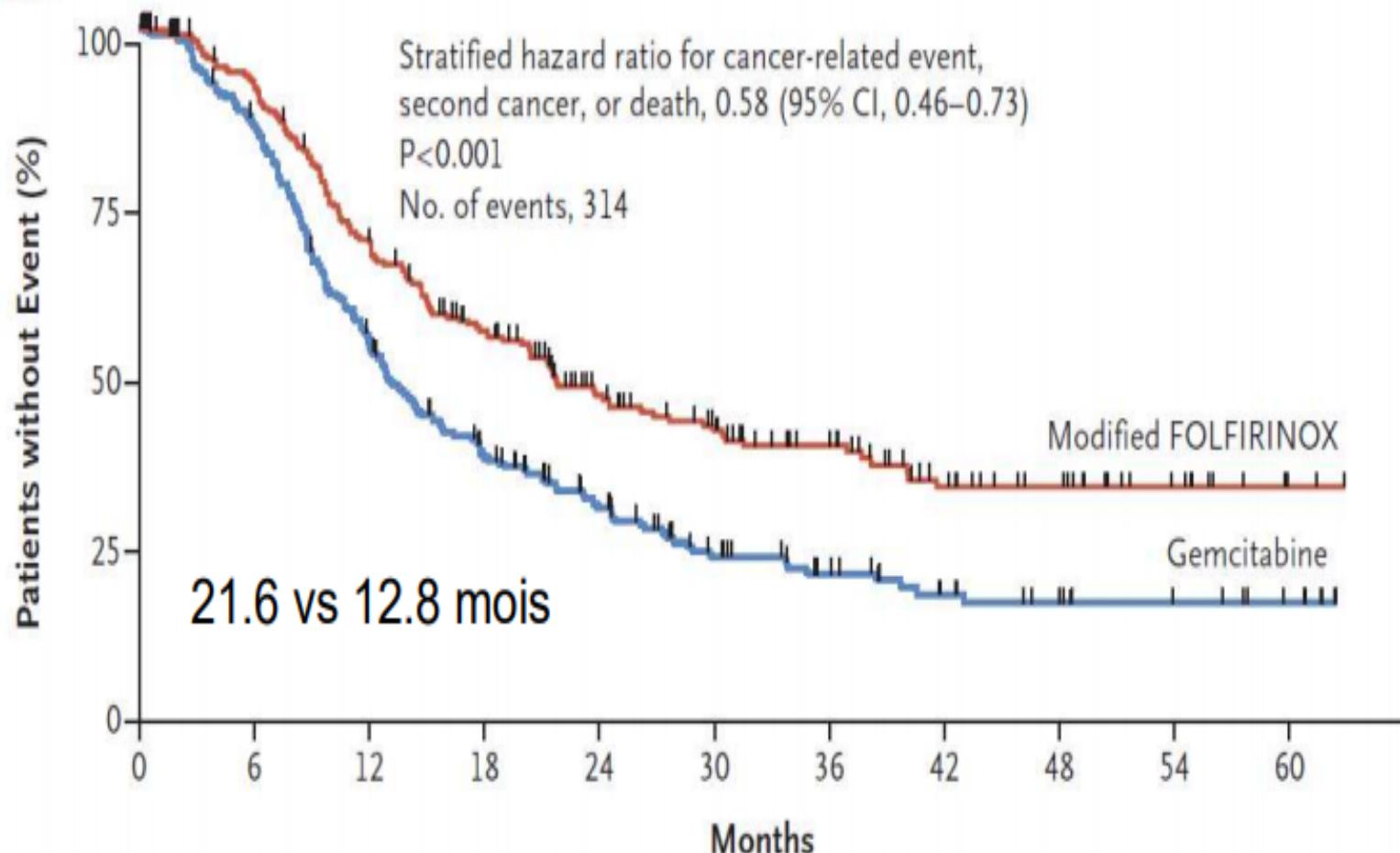
DECEMBER 20, 2018

VOL. 379 NO. 25

## FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer

T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, A.C. Wei, J.-L. Raoul, L. Choné, E. Francois, P. Artru,  
J.J. Biagi, T. Lecomte, E. Assenat, R. Faroux, M. Ychou, J. Volet, A. Sauvanet, G. Breysacher, F. Di Fiore,  
C. Cripps, P. Kavan, P. Texereau, K. Bouhier-Leporrier, F. Khemissa-Akouz, J.-L. Legoux, B. Juzyna,  
S. Gourgou, C.J. O'Callaghan, C. Jouffroy-Zeller, P. Rat, D. Malka, F. Castan, and J.-B. Bachet,  
for the Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group\*

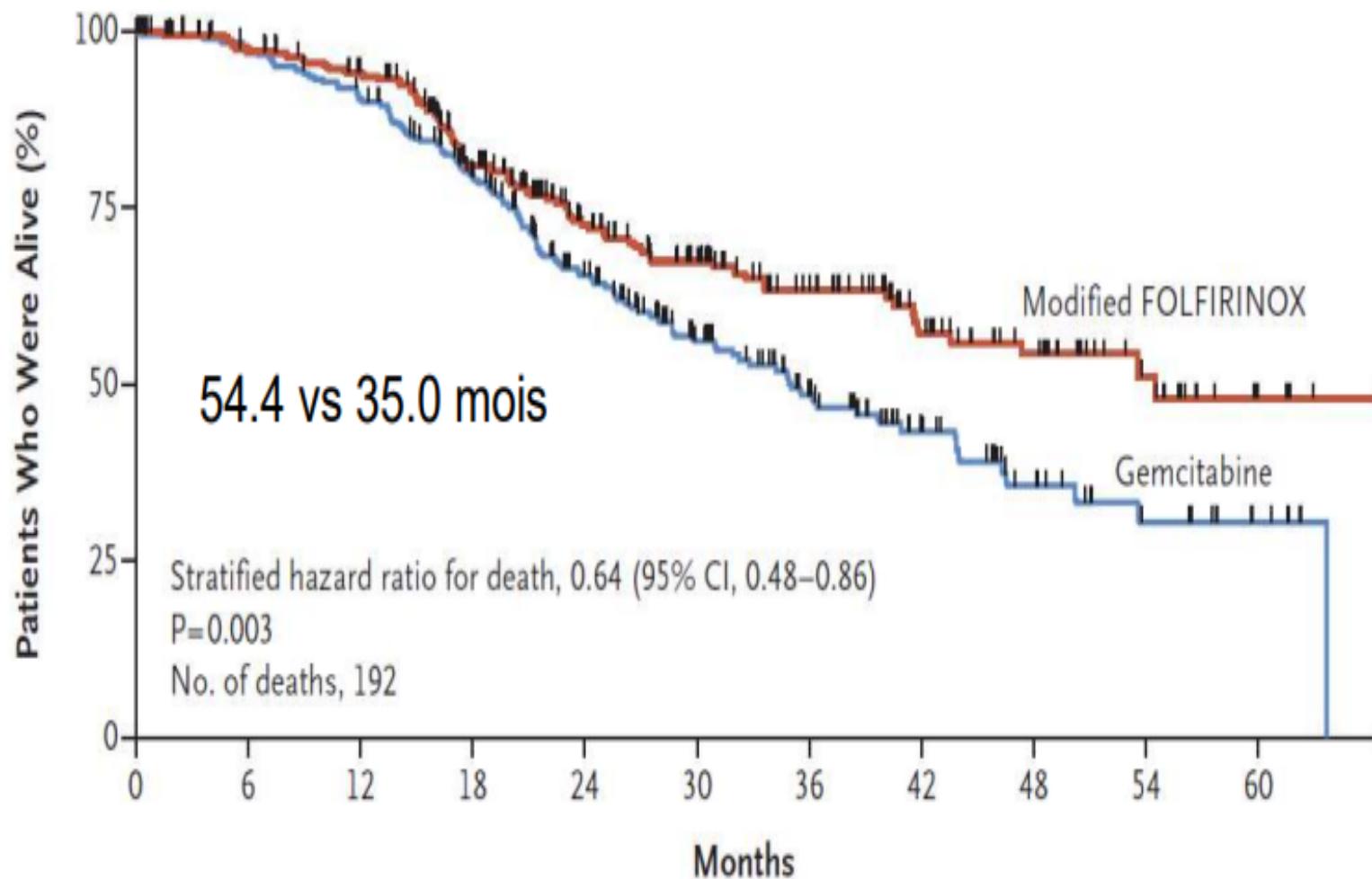
## A Disease-free Survival



### No. at Risk

Modified FOLFIRINOX	247	210	156	118	80	60	46	29	21	11	2
Gemcitabine	246	205	127	85	59	34	24	15	10	7	3

## B Overall Survival



### No. at Risk

Modified FOLFIRINOX	247	223	210	165	119	91	68	46	32	16	4
Gemcitabine	246	233	215	171	120	81	55	33	18	9	4

- CARCINOME  
HEPATOCELLULAIRE

- Etude KEYNOTE 224 : PEMBROLIZUMAB en 2 em ligne  
104 patients Child A TR : 17 % , taux de contrôle de la maladie de 62 %
- Etude CELESTIAL : CABOZANTINIB 60mg /jour en 2 em ligne ou intolérance du sorafenib SG : 10.2 vs 8 mois dans le groupe placebo, SSP: 5.2 vs 1.9 Profil de toxicité idem avec sorafenib
- Etude REACH :RAMUCIRUMAB en 2em ligne l'étude était négative sauf pour le S/groupe ave AFP > 400 ng/ml

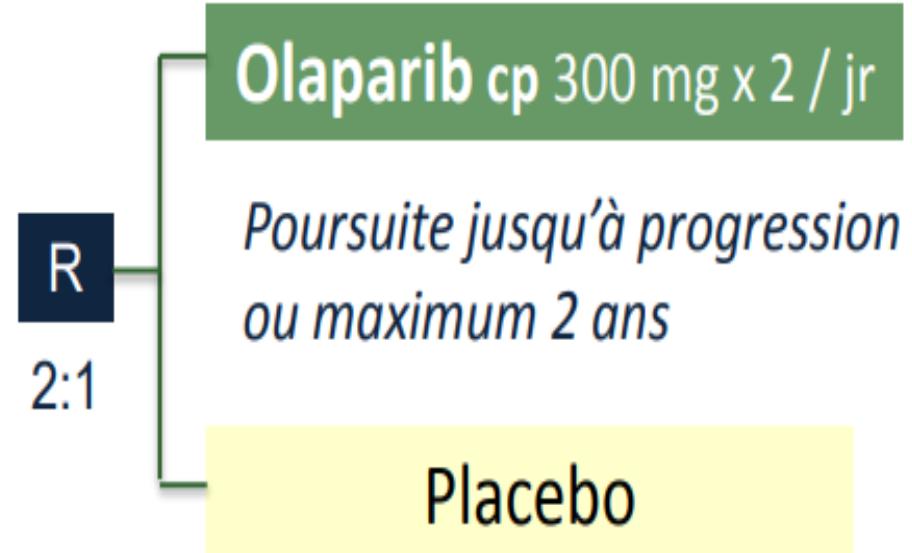


OVAIRE

- **ETUDE SOLO – 1** :OLAPARIB en monothérapie des patientes (BRCA1/2)m opérées d' un cancer de l' ovaire avancé et en réponse après 1 er ligne de chimio à base des platines , l'objective PPL(SSP) très largement atteint Amélioration d' environ 3 ans de la médiane de SSP , les données de SG sont immatures , effets indésirables G 3 : anémie et neutropénie
- Etude NOVA avaient permis à NIRAPARIB d' obtenir une AMM chez les patientes en rechute platine- sensible en réponse à la chimio à base des platines , une étude rétrospective a été menée pour identifier les paramètres cliniques associés à un risque élevé des EI les facteurs retrouvés le **POIDS ET LE TAUX DES PLAQUETTES**

# SOLO 1

- Séreux ou endométrioïde haut grade, stade FIGO III – IV
- BRCA muté
- Chirurgie
- Réponse complète ou partielle après chimiothérapie à base de platine

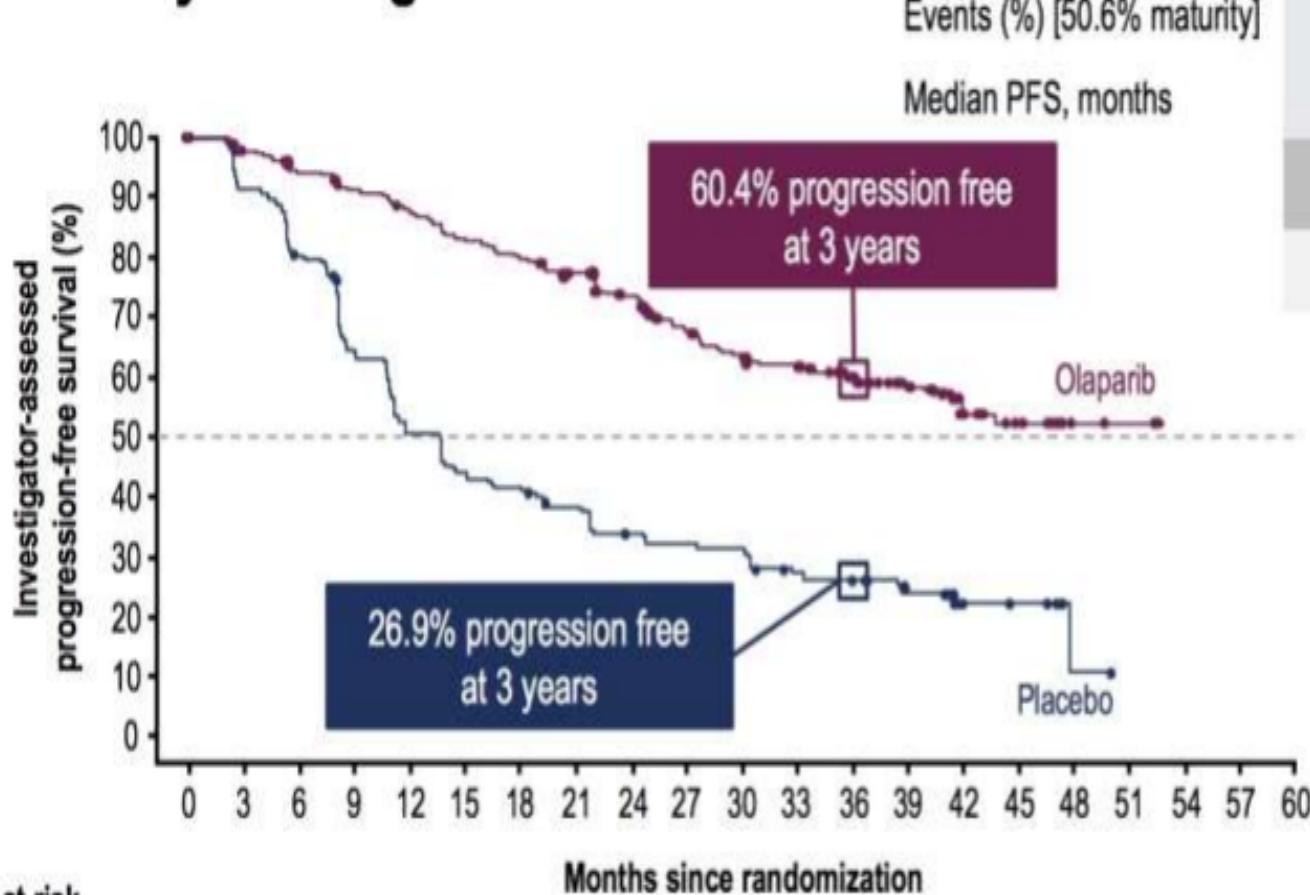


Stratification :

Réponse au platine

OP : Survie Sans Progression

# PFS by investigator assessment



Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
102 (39.2)	96 (73.3)
NR	13.8
<b>HR 0.30</b>	
95% CI 0.23, 0.41; $P<0.0001$	

**SOLO 1**

No. at risk

Olaparib	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

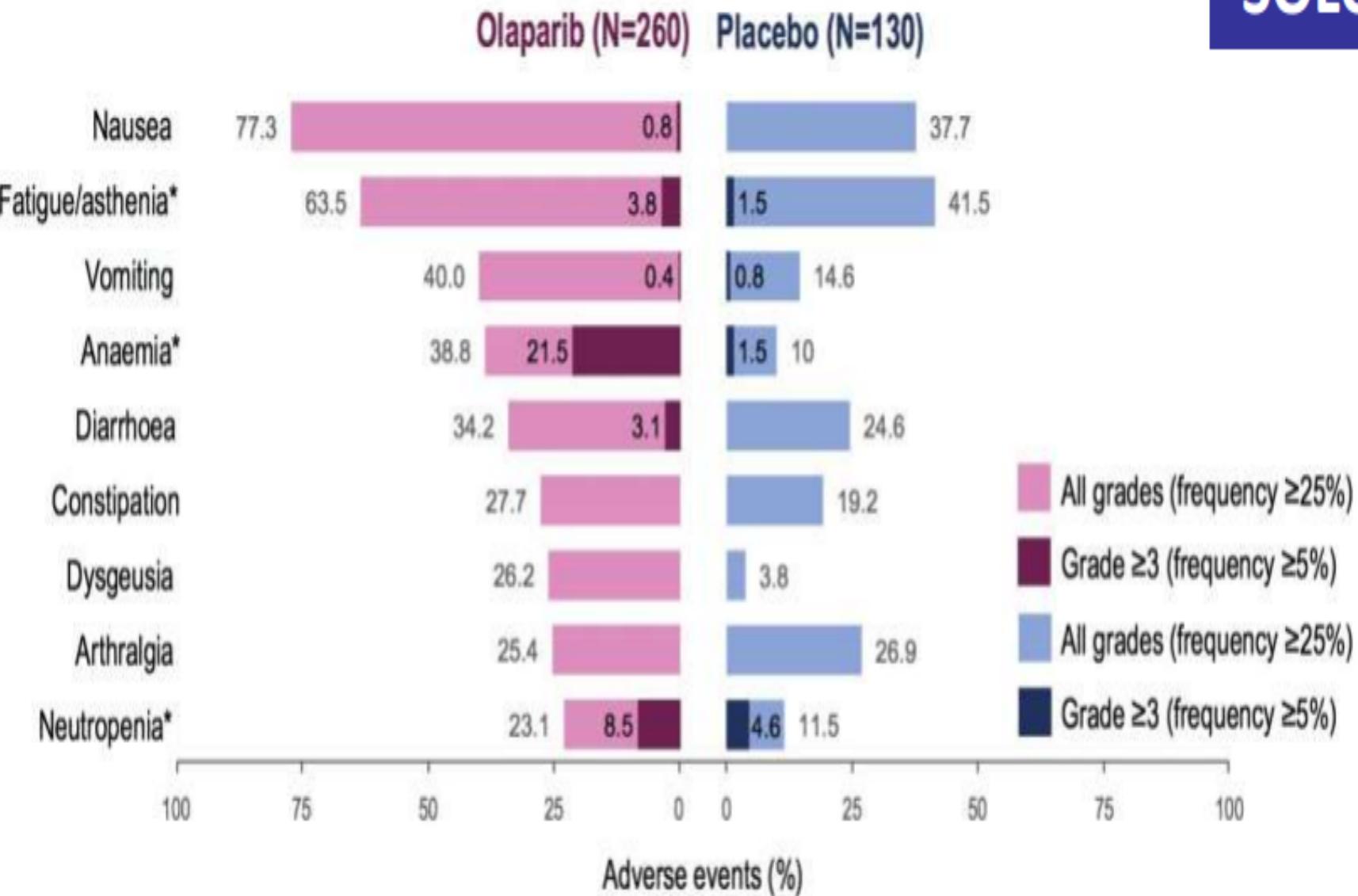
MUNICH  
2018

**ESMO** congress

CI, confidence interval; NR, not reached

# Principaux effets secondaires

**SOLO 1**





# UROLOGIE

- GETUG 12 : prostate localisé à HR SA + 4 cycles de docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> stade T3, T4 , PSA > 20 PN+, gleason > 8 l' addition de docetaxel a confirmé son bénéfice en SSR

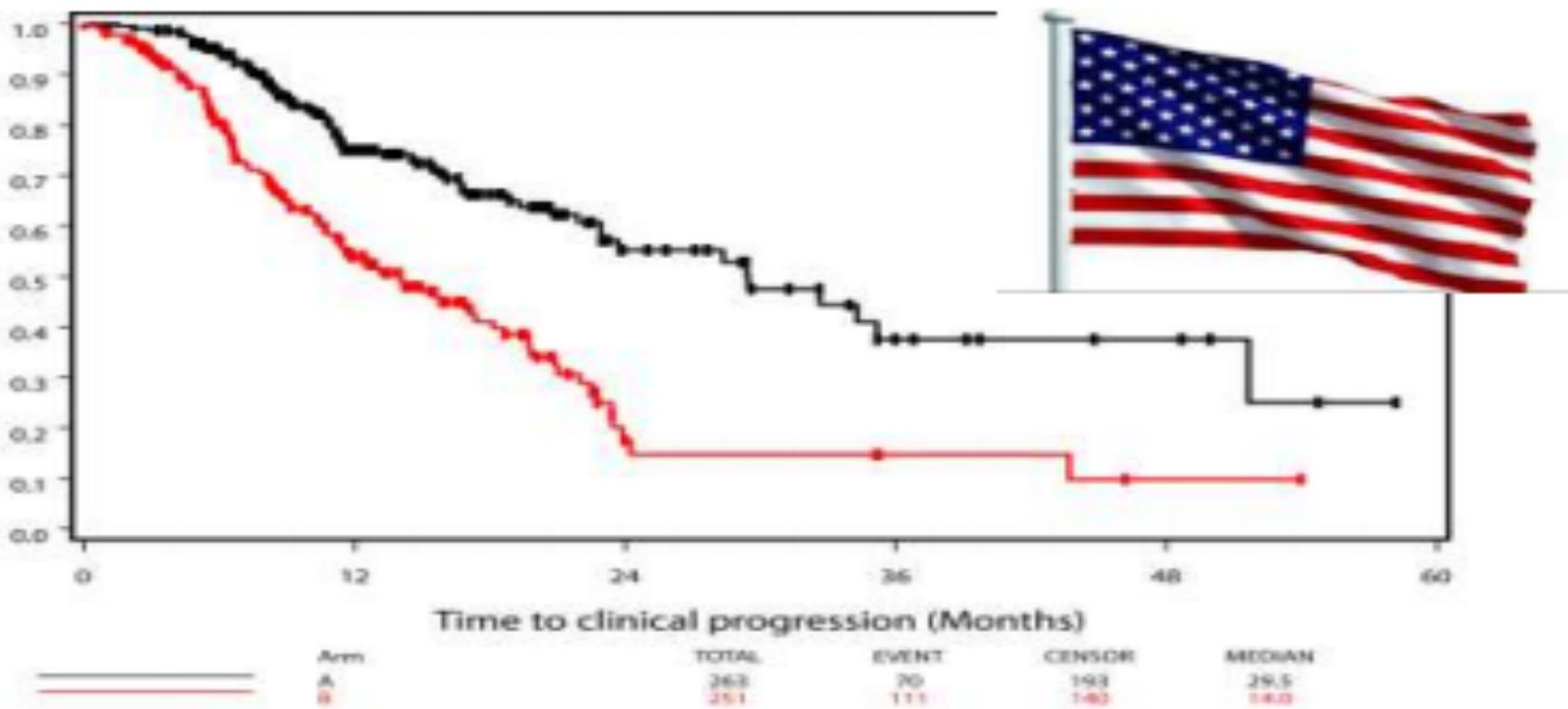
l'analyse exploratoire de la survie spécifique et de la SG n' a pas montré de différence entre les 2 bras

- Etude scandinave : adjuvante docetaxel 12 sem après chirurgie pour les patients PT2 avec marges + ou PT3a ,gleason >(4+3) ou N+(gleason 3+4 ) sans prédnisone , G-csf recommandée , différence non significative en ssp  
ces résultats négatifs confirment l' absence d indication de la chimio adjuvante dans les CP à HR après prostatectomie

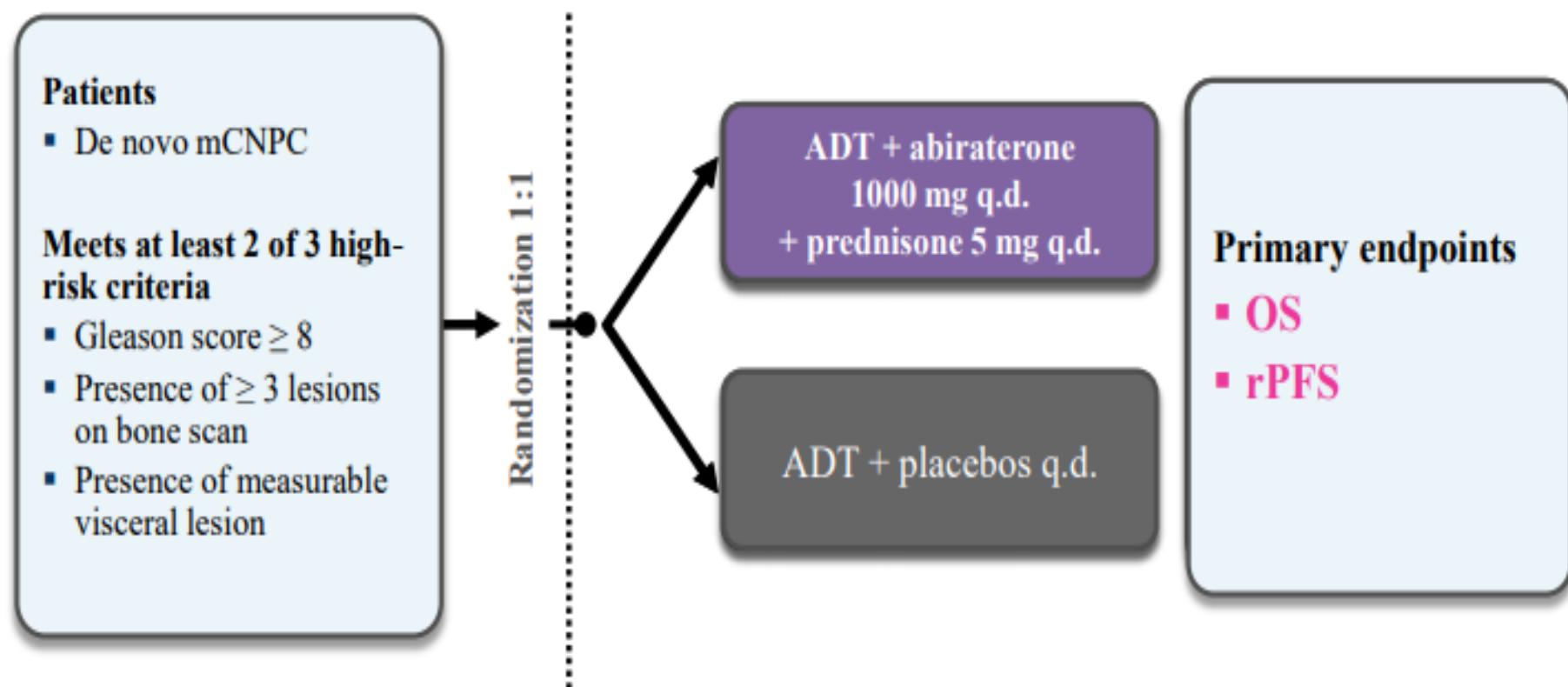
- **Essai CHAARTED** : a modifié la prise en charge du CP métastatique hormonosensible en montrant que l'addition de docetaxel à la SA apportait un bénéfice en SG pour les patient à haut volume tumorale
- **Essai LATITUDE** : bénéfice en qualité de vie des patients atteints d'un CP métastatique d'emblée et traités par acétate d'abiratérone
- **Etude STAMPEDE** : évaluant l'impact de l'acétate d'ab sur la SG selon le groupe pronostique de l'étude LATITUDE les résultats montrent que tous les groupes bénéficient de l'Ac d'ab

- Chaarted:

- Median: 19.8 vs 32.7 months
- $HR=0.49$  (0.37-0.45) ( $<0.0001$ )



# LATITUDE: Design

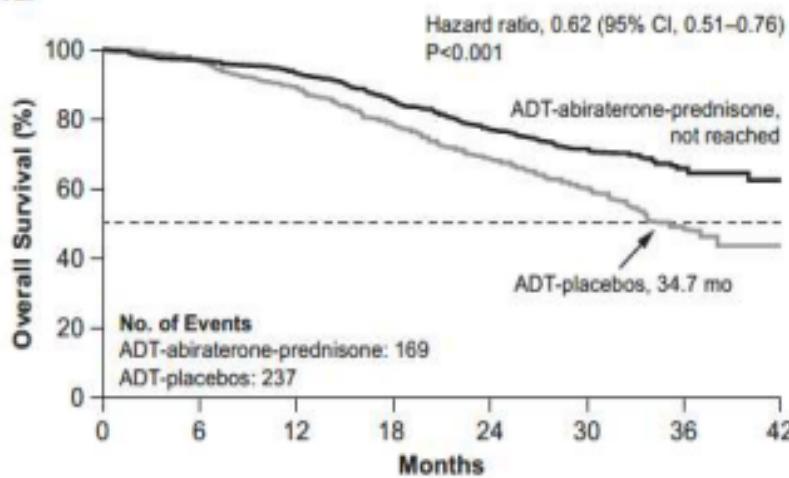


# LATITUDE: Abiraterone in mCSPC

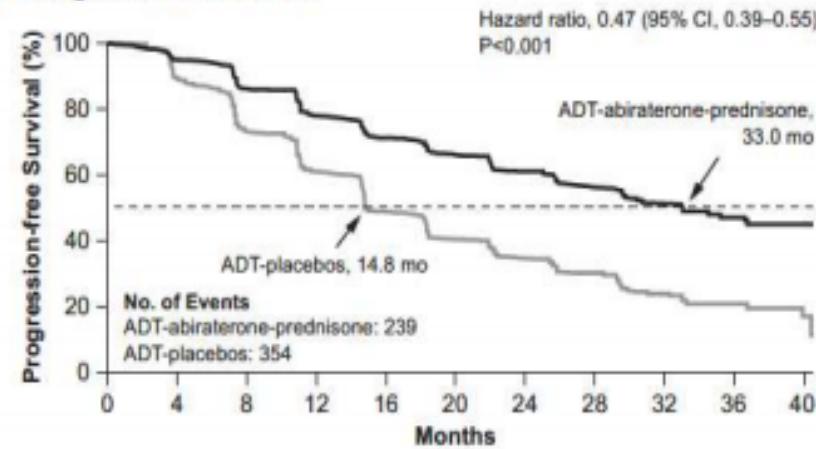
**38% risk reduction of death**

**53% risk reduction of progression/death**

Overall Survival



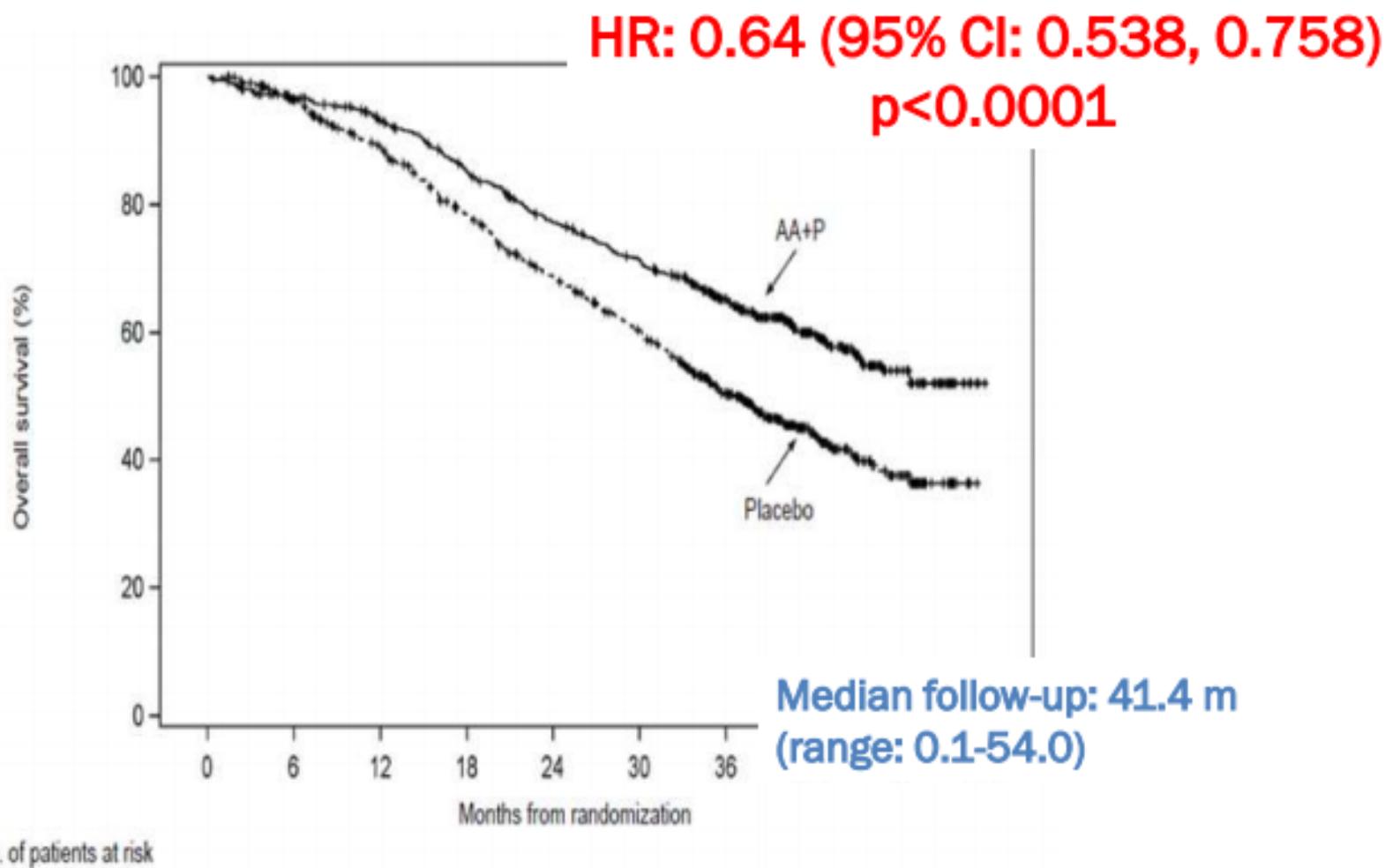
Radiographic Progression-free Survival



**Overall survival rate at 3 years:**  
**ADT + AA + P: 66%**  
**ADT + placebos: 49%**

Median follow-up: 30.4 months

# The OS benefit of Abiraterone was confirmed with longer follow-up in LATITUDE



No. of patients at risk

AA+P

597

565

529

479

425

389

314

170

61

0

Fizazi K et al., ASCO 2018

Placebo

602

564

505

432

368

314

227

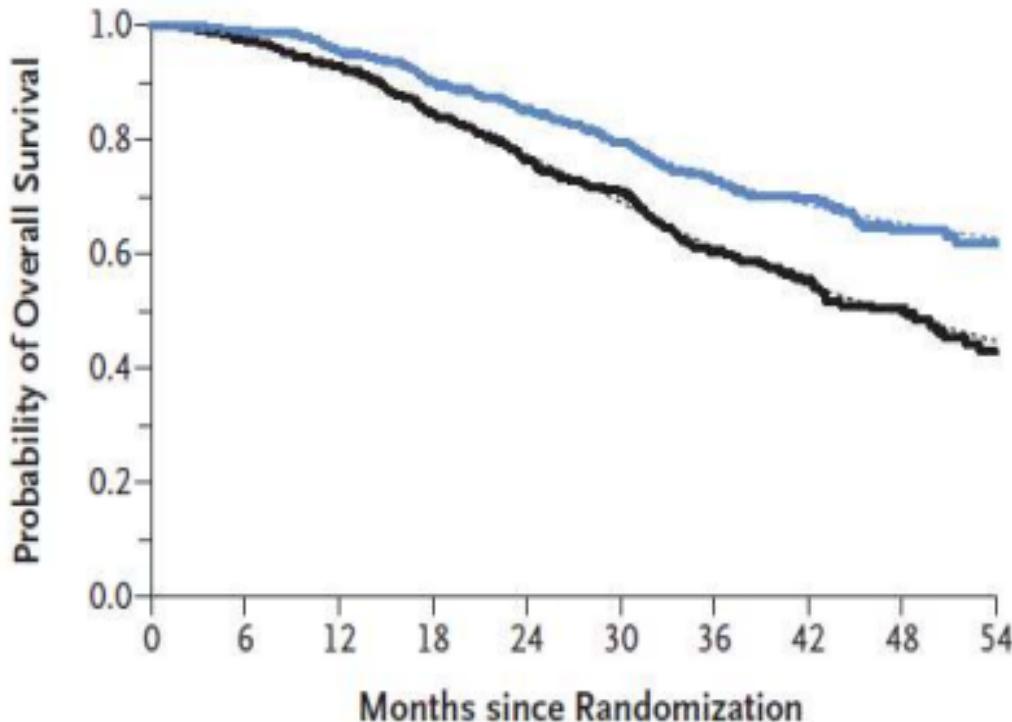
113

39

0

# Stampede Abiraterone

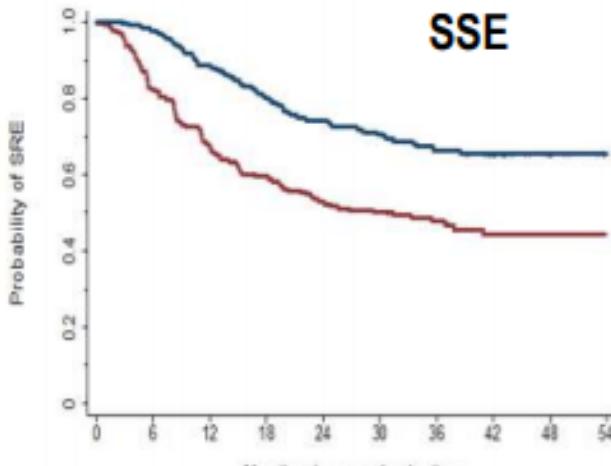
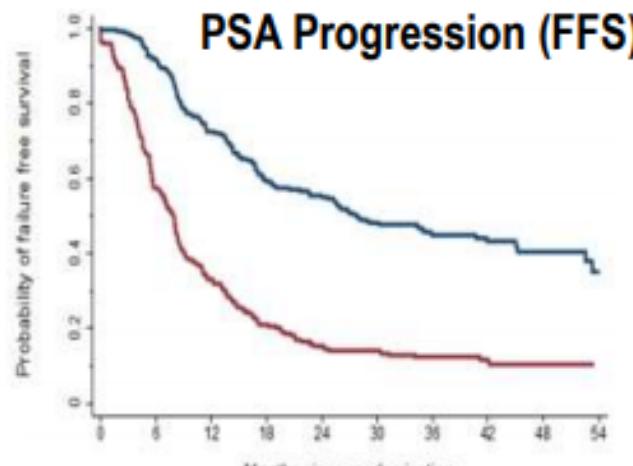
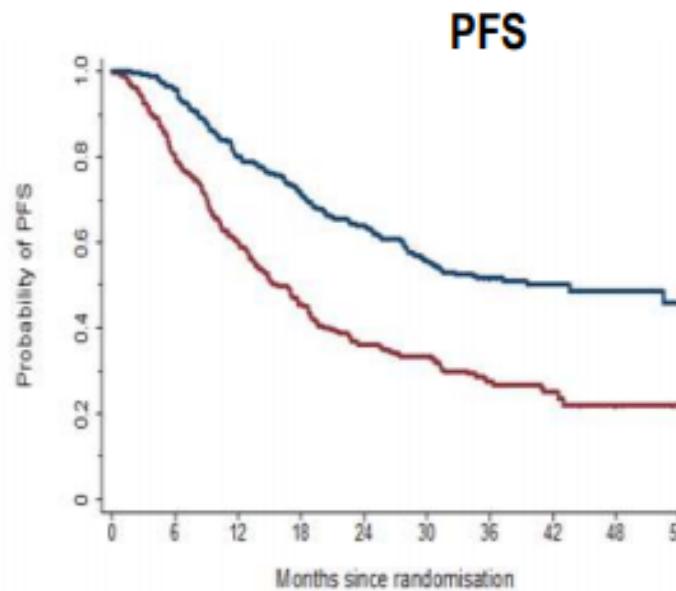
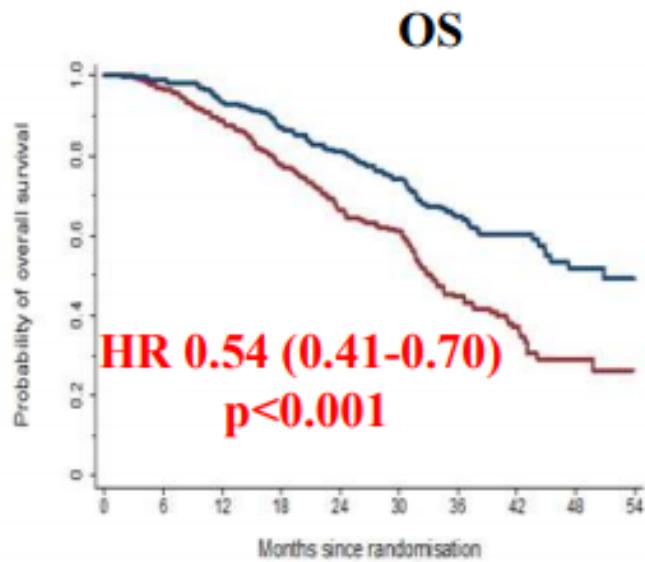
C Overall Survival in Patients with Metastatic Disease



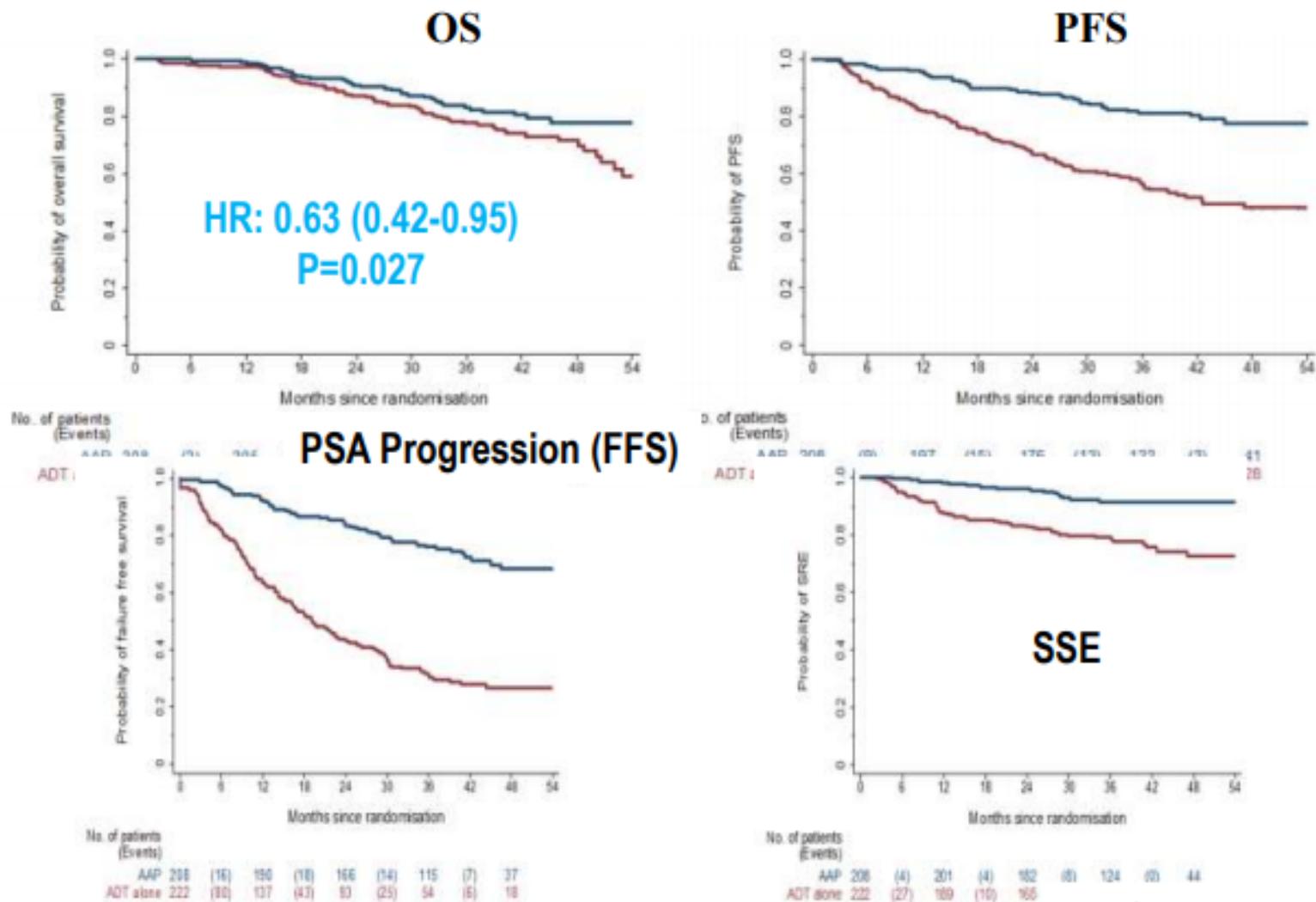
No. of Patients  
(no. of deaths)

Combination therapy	500	(22)	469	(50)	415	(57)	256	(18)	81
ADT alone	502	(35)	460	(80)	371	(73)	215	(23)	60

# Abiraterone in High-risk M1 pts: STAMPEDE confirms LATITUDE



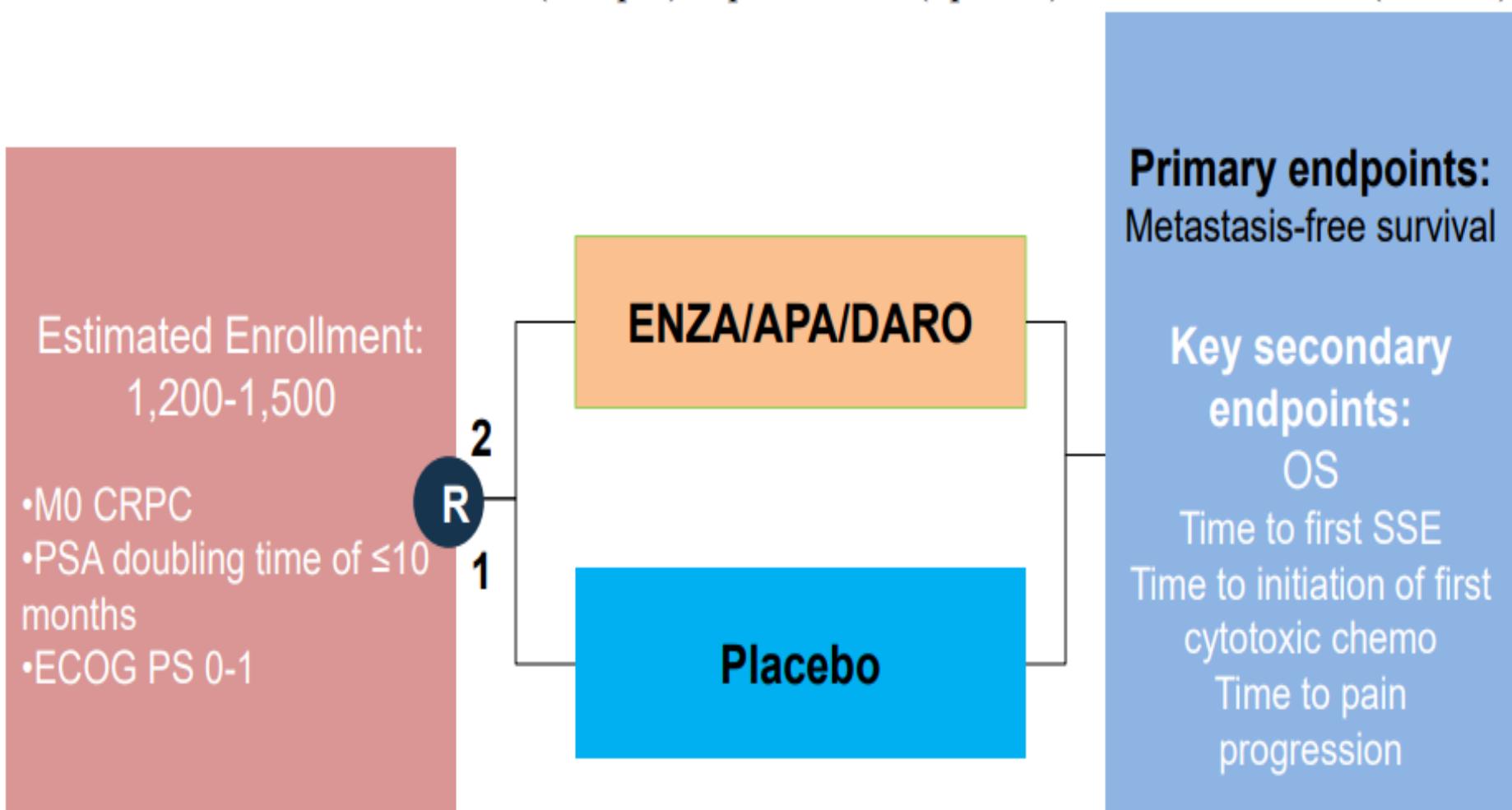
# Abiraterone in Low-risk M1 pts: New data from STAMPEDE



- Etude PROSPER et SPARTAN : ces études ont évalué 2 antagonistes du RA de N génération dans le CPRC non métastatiques avec TD PSA < 10 mois
- PROSPER : ENZALUTAMIDE vs placebo dans les CPRC M0 avec temps de doublement du PSA médian de 3.8 mois SSM améliorée 36.6 vs 14.7
- SPARTAN : APALUTAMIDE vs placebo temps de doublement moyen de 4 mois spartan montre une amélioration de la SSM. Tous les critères de jugement secondaires ont été également améliorés
- ENZALUTAMIDE et APALUTAMIDE retardent de façon majeure la médiane de progression métastatique chez les patients avec CPRC MO à haut risque.

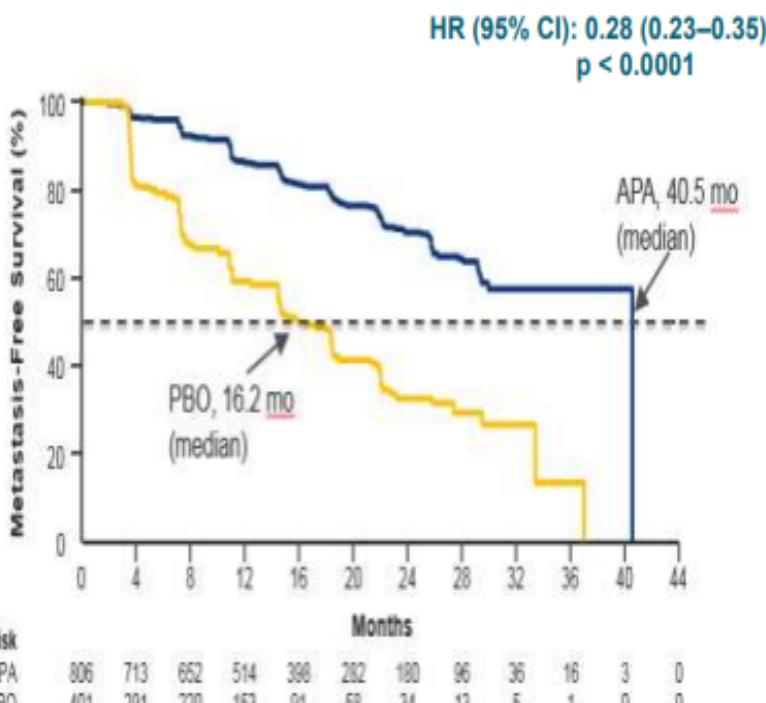
# PROSPER/SPARTAN/ARAMIS Study Design: in High-Risk M0 CRPC

Similar trials with Enzalutamide (Prosper), Apalutamide (Spartan) and Darolutamide (Aramis)

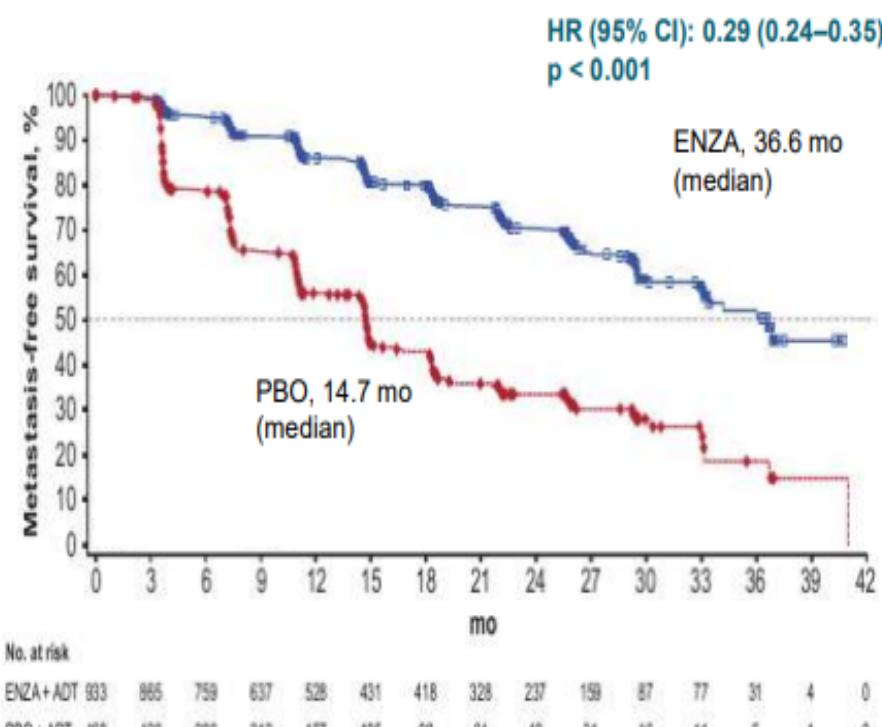


# SPARTAN and PROSPER: primary endpoint – MFS

SPARTAN



PROSPER



- 72% reduction of distant progression or death
- Median MFS: APA 40.5 vs PBO 16.2 months
- 24-month additional MFS benefit

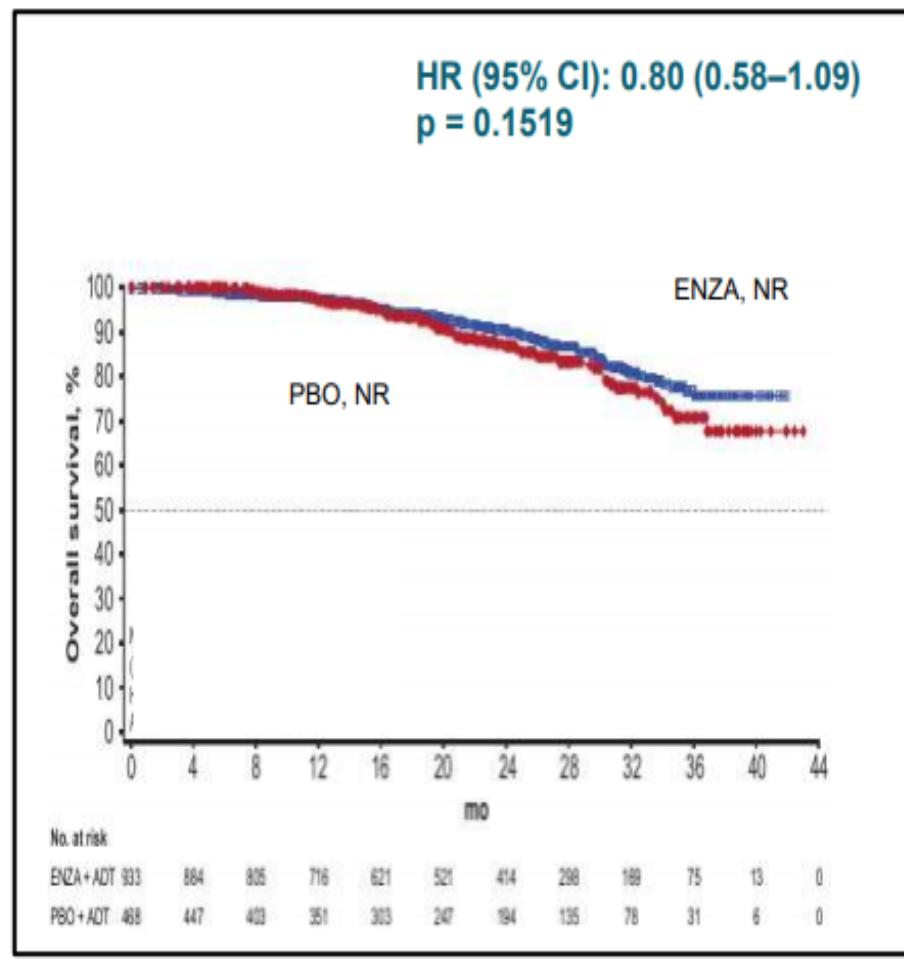
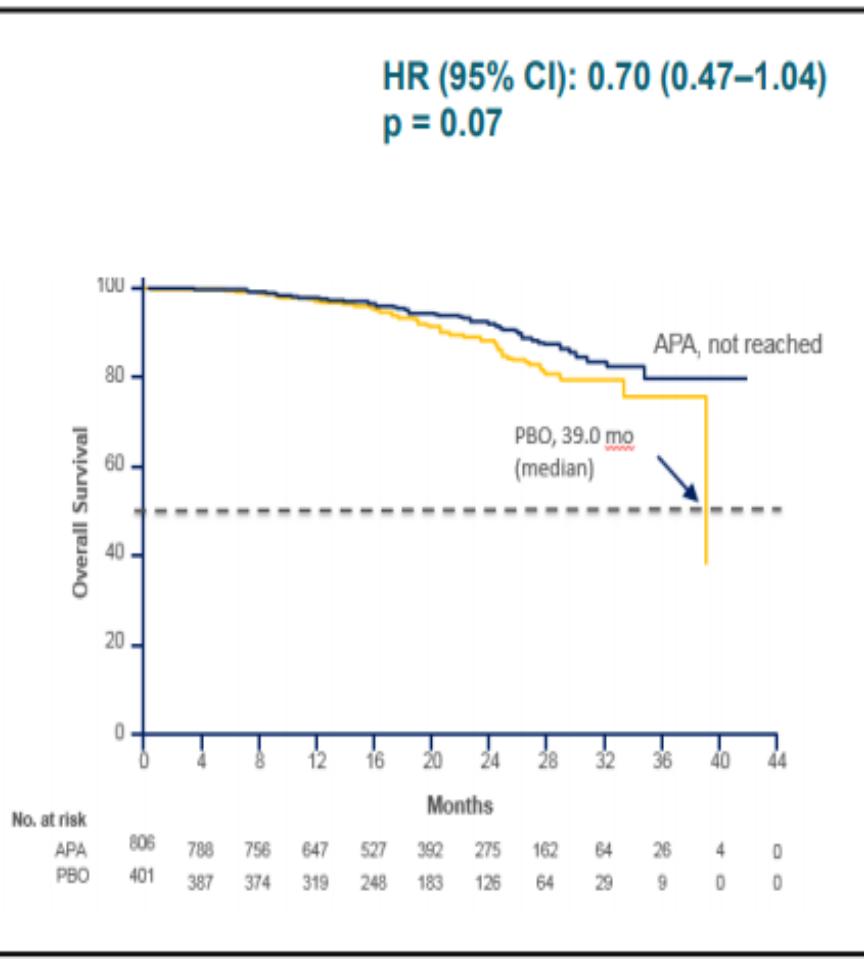
- 71% reduction of distant progression or death
- Median MFS: ENZA 36.6 vs PBO 14.7 months
- 22-month additional MFS benefit

# SPARTAN and PROSPER secondary endpoint: OS

SPARTAN<sup>1</sup>

(Median follow-up: 2 years)

PROSPER<sup>2</sup>



- 30% risk reduction of death (HR 0.70; p = 0.07)
- Median OS: APA NR vs PBO 39 months

- 20% risk reduction of death (HR 0.80; p = 0.15)
- Median OS: ENZA NR vs PBO NR

# SPARTAN and PROSPER: AEs of interest

	SPARTAN <sup>1</sup>		PROSPER <sup>2</sup>	
	APA (n = 803)	PBO (n = 398)	ENZA (n = 930)	PBO (n = 465)
<b>Safety</b>	AE reporting every 4 weeks		AE reporting every 4 months	
AEs (all grades), %				
Fatigue	30.4	21.1	33.0	14.0
Hypertension	24.8	19.8	12.0	5.0
Rash	23.8	5.5		
Falls	15.6	9.0	11.0	4.0
Mental impairment disorders	5.1	3.0	5.0	2.0
Fractures	11.7	6.5		
AEs (grade 3 and 4 only), %				
Fatigue	0.9	0.3	3.0	1.0
Hypertension	14.3	11.8	5.0	2.0
Rash	5.2	0.3		
Falls	1.7	0.8	1.0	1.0
Mental impairment disorders	0	0	<1	0
Seizures	0.2	0	0.3	0
Major CV event	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	5.0	3.0
AEs leading to discontinuation, %	11.0	7.0	9.0	6.0
AEs leading to death, n (%)	10 (1.2)	1 (0.3)	32 (3.4)	3 (0.7)

1. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2018;378:1408-18.

2. Hussain M, et al. N Engl J Med. 2018;378:2465-74.