



Actualités Sénologie

Le 06 octobre 2020

Domaine du Griffier

Dr JONCOUR Anthony

IMpassion 031

Atezolizumab

Neoadjuvant in TNBC

ASCENT

Sacituzumab-govitecan

> 2nd line metastatic TNBC

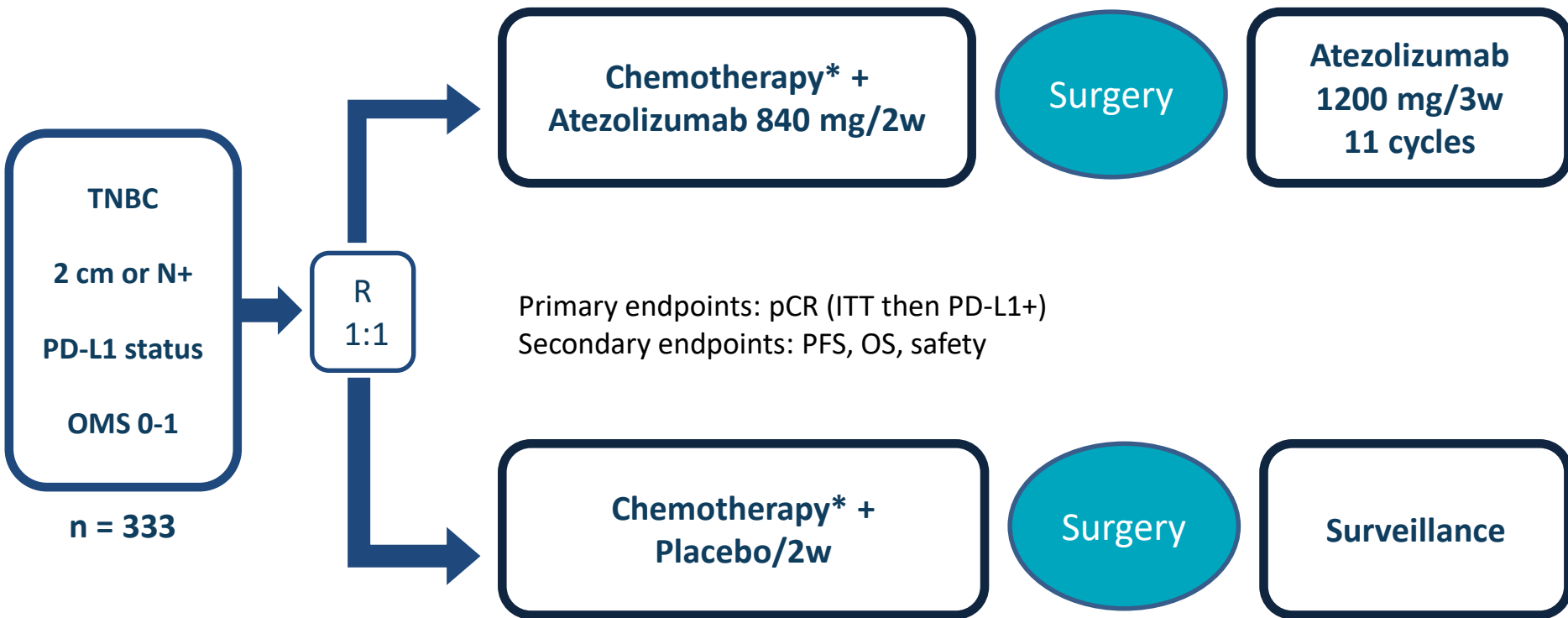
HER2Climb

Tucatinib versus placebo

> 2nd line HER2+ ABC

...and last breakthrough updates

IMpassion 031 : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial

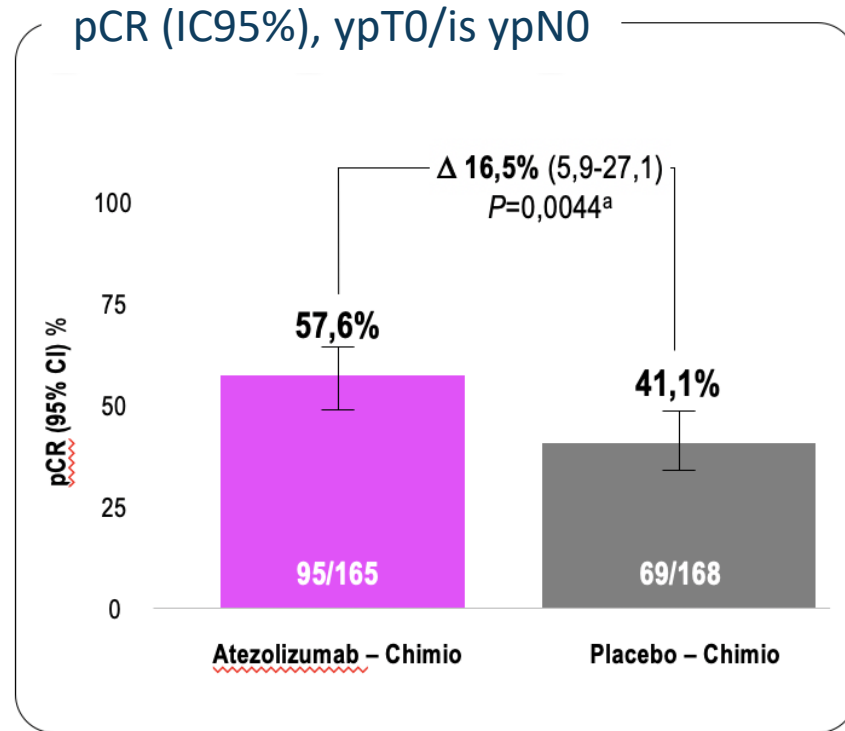


Stratification factors: Stade II vs Stade III, PD-L1 < 1% vs ≥ 1%

* 12 weeks of nabpaclitaxel 125 mg/m² followed by 4 cycles of AC every two weeks (dose-dense)

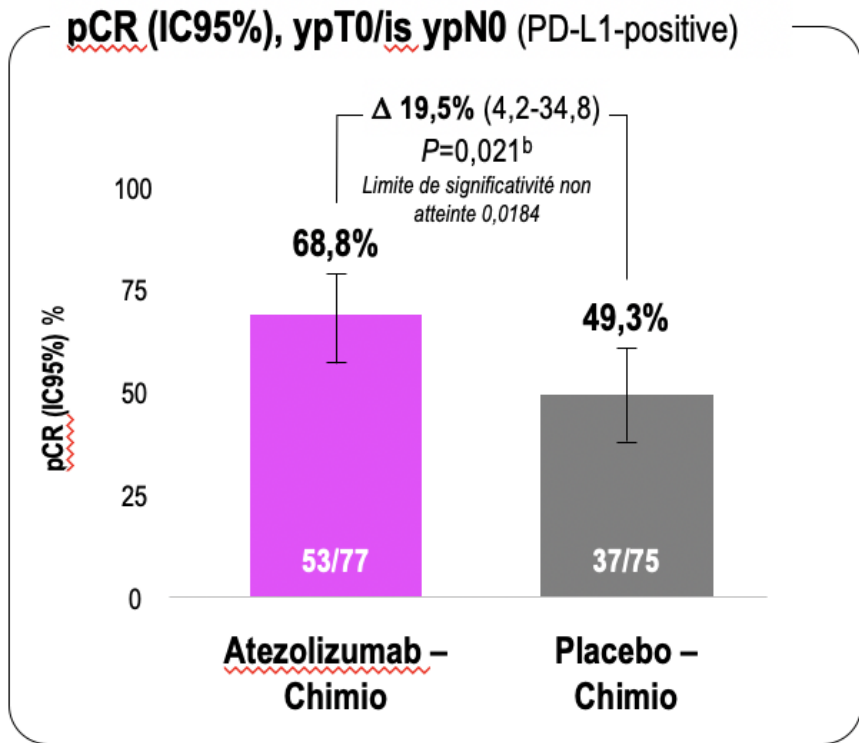
IMpassion 031 : population characteristics

Caractéristiques		Atezolizumab-Chimio (N=165)	Placebo-Chimio (N=167)
Age (année) – médiane (extrêmes)		51,0 (22-76)	50,5 (26-78)
ECOG PS, n (%)	0	156 (94,6)	153 (91,1)
	1	8 (4,8)	14 (8,3)
	NK	1 (0,6)	1 (0,6)
Stade AJCC, n (%) ^{b,c}	II	126 (76,4)	129 (76,8)
	III	38 (23,0)	39 (23,2)
PD-L1, n (%) ^c	IC < 1%	87 (52,7)	92 (54,8)
	IC ≥ 1%	78 (47,3)	76 (45,2)
Stade T, n (%)	T2	116 (70,3)	123 (73,2)
	T3/T4	49 (29,7)	45 (26,8)
Stade N, n (%)	N0	109 (66,1)	96 (57,1)
	N1/N2/N3	56 (33,9)	72 (42,9)
Sous-type histologique ^a	canalaire	141 (85,5)	140 (83,3)
	lobulaire	1 (0,6)	4 (2,4)
	tubulaire	1 (0,6)	4 (2,4)
	Autre	15 (9,1)	13 (7,7)
	NST	17 (10,3)	18 (10,7)

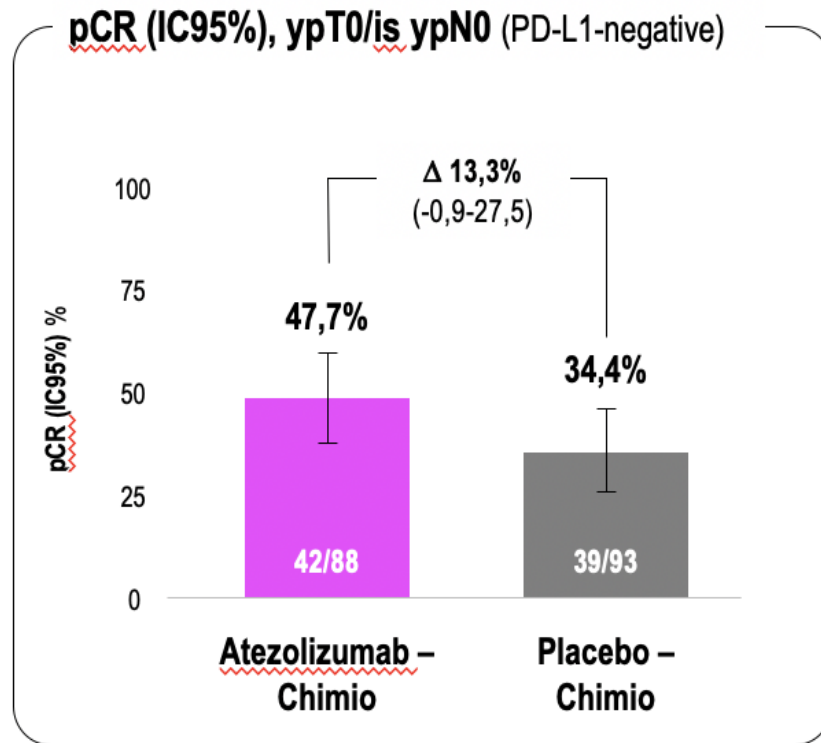


différence 16,5% (IC95% 5,9-27,1, p=0,0044)

IMpassion 031 : Results



différence 19,5% (IC95% 4,2-34,8, p=0,021, NS)



différence 13,3% (IC95% -0,9-27,5)

Co-critère de jugement principal

- En ITT : **amélioration de la pCR quel que soit le statut PD-L1**
- Dans le sous-groupe PD-L1+: **tendance à une amélioration de la pCR**
- Dans le sous-groupe PD-L1-: **tendance à une amélioration de la pCR**

Résultats concordants avec ceux de l'essai [KEYNOTE 522](#)

Quelle est la meilleure association de chimiothérapie – atézolizumab?

Données de survie immatures en attente pour IMpassion031 et Keynote 522

IMpassion 031

Atezolizumab

Neoadjuvant in TNBC

ASCENT

Sacituzumab-govitecan

> 2nd line metastatic TNBC

HER2Climb

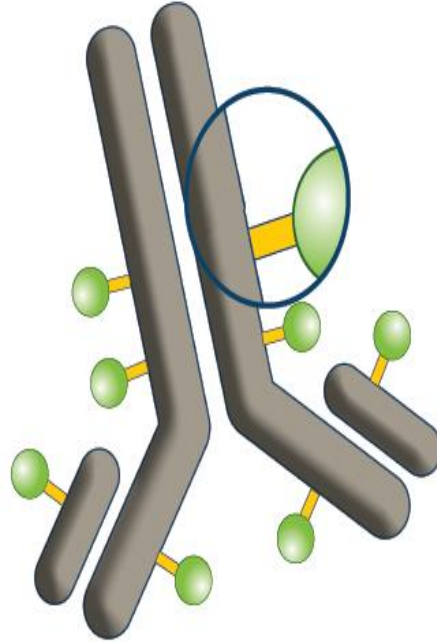
Tucatinib versus placebo

> 2nd line HER2+ ABC

...and last breakthrough updates

Une charge cytotoxique = SN-38

SN-38 composé parent de l'irinotecan plus puissant (delivrance intracellulaire par ADC x 136 par rapport à irinotecan)



Liaison du SN-38

- Hydrolysable pour relarguer la charge
- Ratio drogue-anticorps élevé (7.5:1)

ASCENT Trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial

Locally advanced or metastatic TNBC

> 2nd line of chemotherapy

No relapse within 12 months following
adjuvant or neoadjuvant strategy

n = 529

R
1:1

Sacituzumab-govitecan 10 mg/kg IV
D1-D8/21
n = 267

Primary end point: PFS in CNS- (independent central review)

Secondary end points: PFS, OS, ORR, DOR, TTR, Safety

Stratification factors

- ⇒ Line of chemo: 2-3 vs > 3
- ⇒ Region: europa vs north-america
- ⇒ Brain metastases: yes or no

Investigator's choice*
n = 246

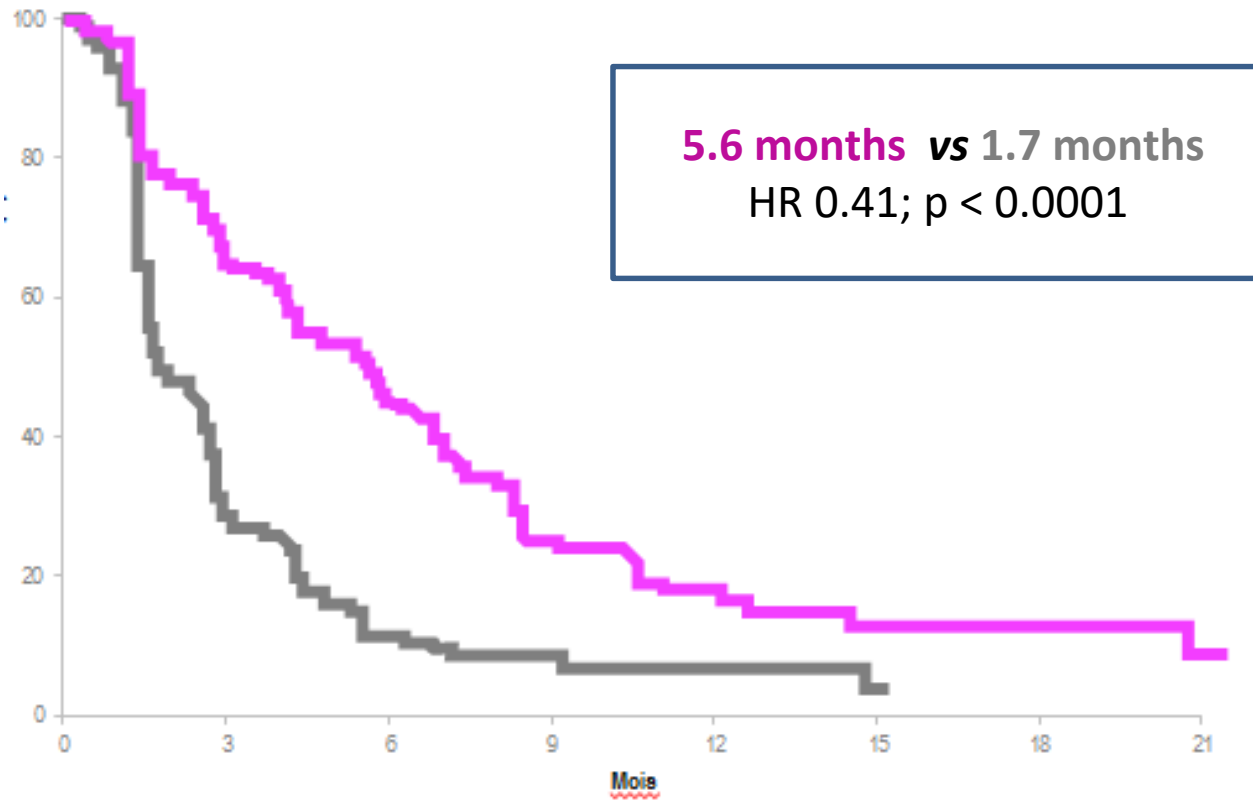
7% avec une mutation BRCA

30% sont devenus TN au cours de l'évolution de la maladie

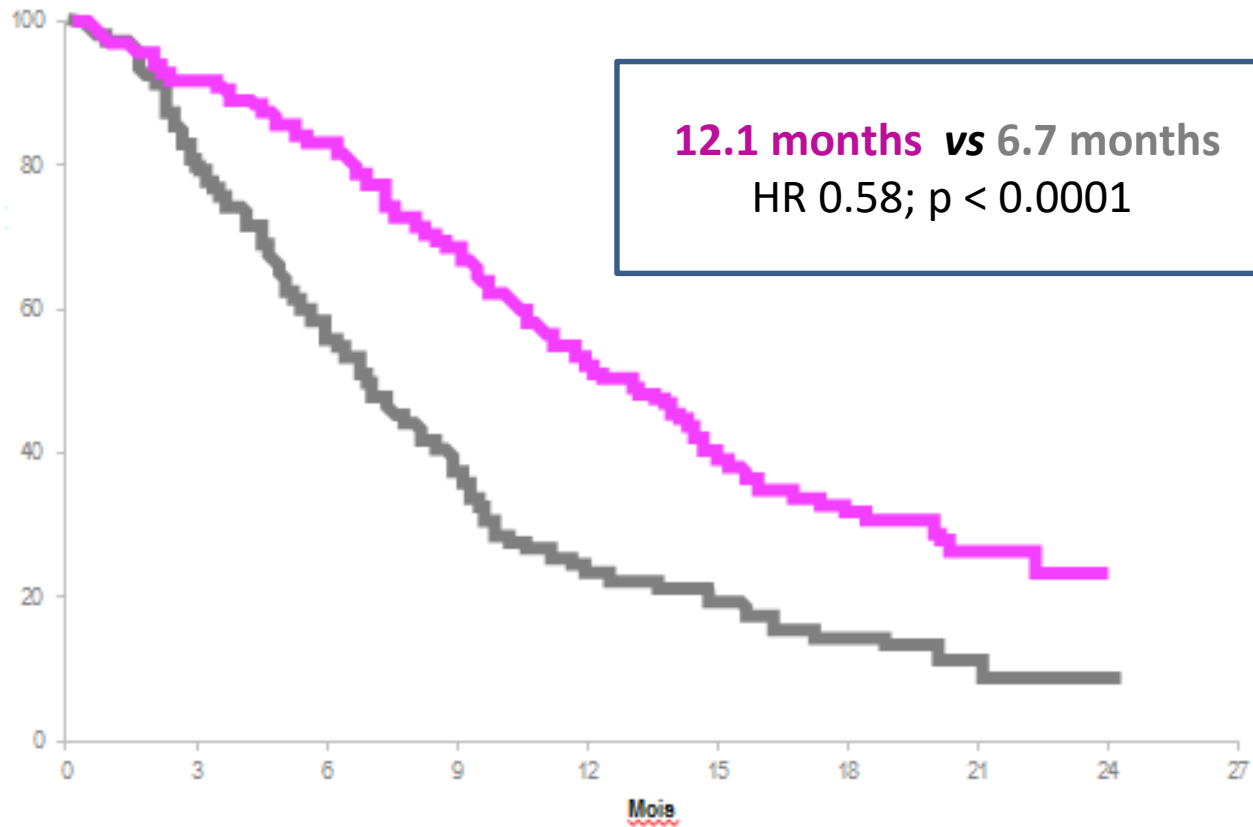
Chimiothérapies antérieures

- Taxanes: 100%
- Anthracyclines: 80%
- Cyclophosphamide: 80%
- Capécitabine: 60%
- Sels de platines: 60%

ASCENT trial : Progression-free survival



ASCENT trial : Overall survival



ASCENT trial : Safety profile

		SG (n=258)			TPC (n=224)		
		Tous grade %	Grade 3, %	Grade 4, %	Tous grade, %	Grade 3, %	Grade 4, %
Hématologique	Neutropenie [†]	63	46	17	43	27	13
	Anemie [±]	34	8	0	24	5	0
	leucopénie	16	10	1	11	5	1
	Neutropenie fébrile	6	5	1	2	2	<1
Gastrointestinal	Diarrhée	59	10	0	12	<1	0
	Nausée	57	2	<1	26	<1	0
	Vomissement	29	1	<1	10	<1	0
autre	Fatigue	45	3	0	30	5	0
	Alopecie	46	0	0	16	0	0

- Utilisation du G-CSF: 49% (SG) vs 23% (TPC)
- Diminution de la posologie pour toxicité: 22 % (SG) vs 26% (TPC)
- Arrêt pour toxicité : SG et TPC: 4.7% et 5.4%

Nouveau standard thérapeutique en 3^e ligne +++

IMpassion 031

Atezolizumab

Neoadjuvant in TNBC

ASCENT

Sacituzumab-govitecan

> 2nd line metastatic TNBC

HER2Climb

Tucatinib versus placebo

> 2nd line HER2+ ABC

...and last breakthrough updates

HER2Climb: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial

HER2+ ABC or metastatic BC

Previous treatment with Trastuzumab-Pertuzumab and T-DM1

OMS 0-1

Brain MRI at baseline

n = 410

Stratification factors

OMS 0 or 1

Region: North-America vs rest of the world

Brain metastases: yes or no

R
2:1

Tucatinib + Trastuzumab + capecitabine
300 mg x 2/d 6mg/kg/3w 1000 mg/m² x2/d 2w/3

Placebo + Trastuzumab + capecitabine
6mg/kg/3w 1000 mg/m² x2/d 2w/3

Quality of life assessment (QVLS)

Baseline Cycle 3 Cycle 5 Cycle 7 Cycle 9 every months

HER2Climb: A quick reminder of main results

PFS
N=480

Risk decreased by

46%

IC95% : 0.42 to 0.71, P<0.001

OS
N=612

Risk of death decreased by

34%

IC95% : 0.50 to 0.88, P=0.005

PFS -Brain metastases
N=291

Risk decreased by

52%

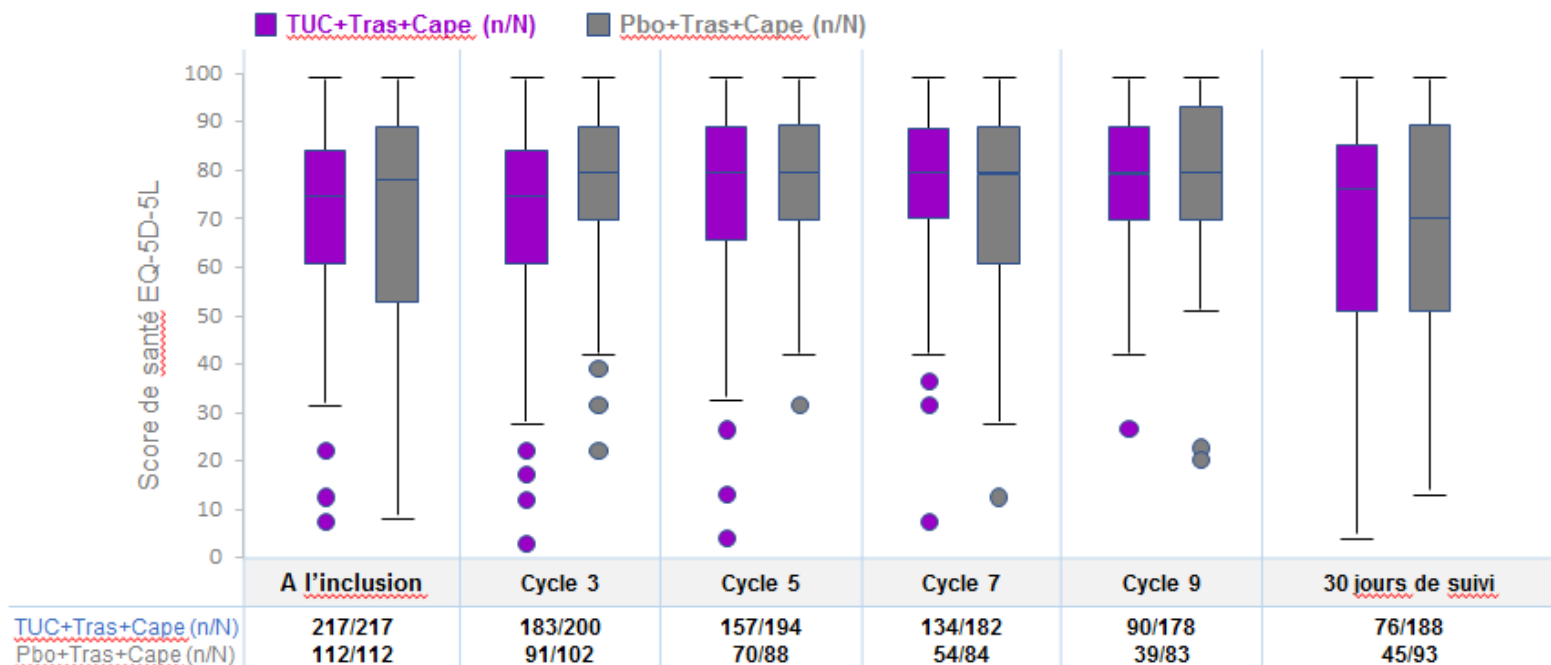
IC95% : 0.34 to 0.69, P<0.001

Evaluation QVLS = EQR-5D-5L

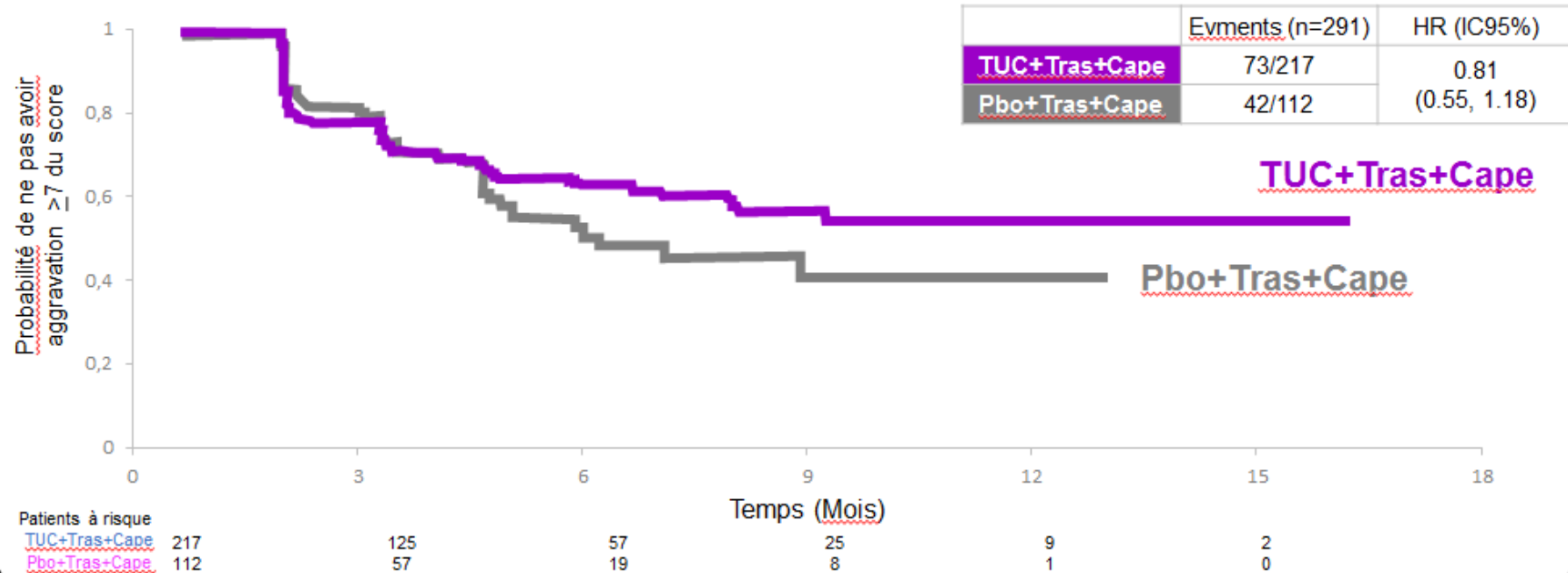
- **Statut de santé général:**
Echèle Visuelle Analogique (EVA - VAS)
- **Temps jusqu'à détérioration de la QVLS:**
définie comme une baisse de 7 points sur l'EVA
- **Changement par rapport à l'état initial des données individuelles:**
 - Mobilité, soins personnels, activités courantes, douleur/inconfort, et anxiété/dépression
 - Chaque dimension a 5 niveaux: aucun, léger, modéré, sévère, ou problème extrême

HER2Climb: quality of life assessment

La QVLS était maintenue tout au long du traitement et ne montrait pas de différence significative entre les deux bras



L'adjonction du tucatinib n'aggrave pas le Score de santé EQ-5¹



1. [Pickard AS, Neary MP, and Cella D. health Qual Life Outcomes 2007;5;70.](#)

IMpassion 031

Atezolizumab

Neoadjuvant in TNBC

ASCENT

Sacituzumab-govitecan

> 2nd line metastatic TNBC

HER2Climb

Tucatinib versus placebo

> 2nd line HER2+ ABC

...and last breakthrough updates

SOLAR-1: Fulvestrant +/- Alpelisib (cohorte PI3KCA mutée)

- 1) Amélioration OS non significative (39.3 vs 31.4 mois, HR 0,86 -0.64-1,15)
- 2) Bénéfice plus net en cas de métastases viscérales (hépatiques ou pulmonaires) ou de détection de PI3KCA dans l'ADN tumoral circulant
- 3) 7% de patients pré-traités par inhibiteurs de CDK-4/6 => **Etude BYLIEVE phase II**

⇒ **ATU de l'Alpélisib chez les mutées PI3K CA, prétraitées par hormonothérapie, 3e ligne**

IMpassion130: Nab-Paclitaxel +/- Atézolizumab

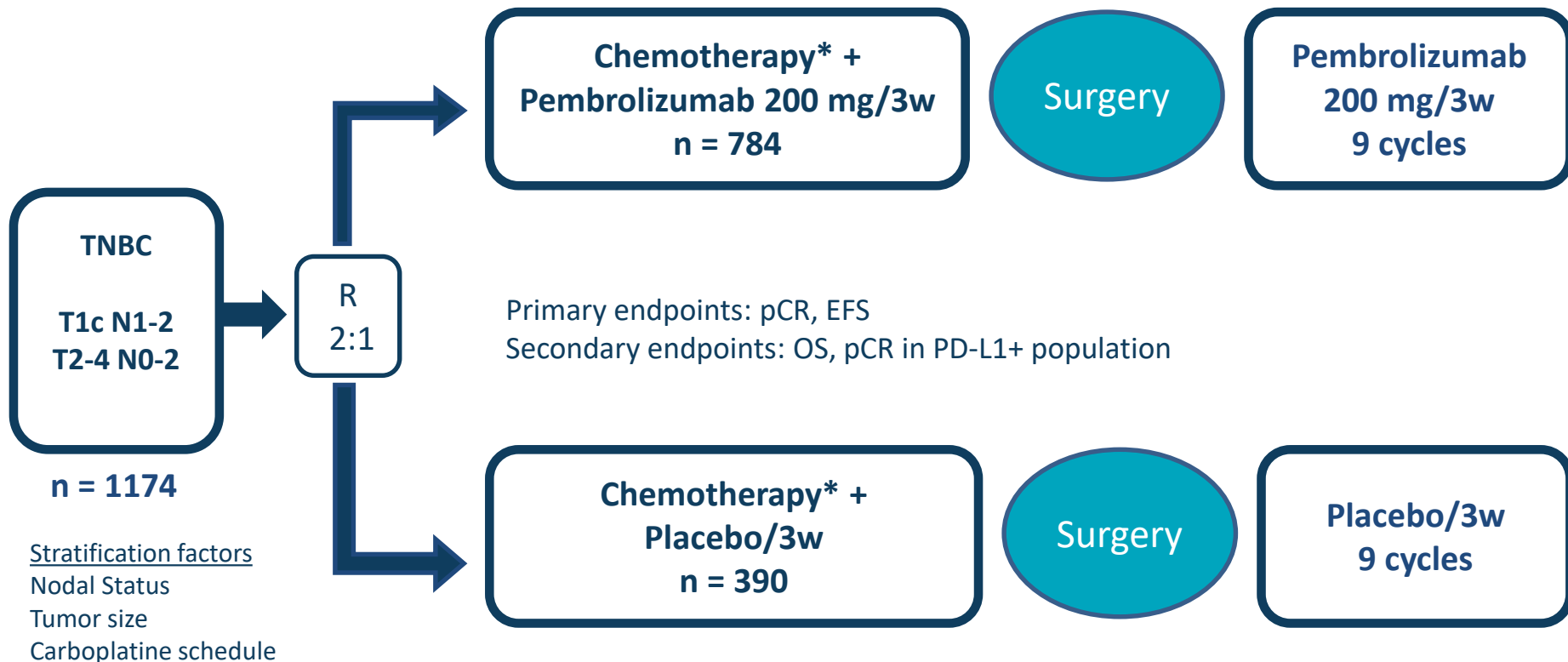
- 1) Bénéfice en survie globale dans le groupe PD-L1+ (25.4 vs 17.9 mois, HR 0.67, 0.53-0.86)
- 2) Limite majeure: pas de bénéfice en ITT, analyse hiérarchisée non suivie

Mais échec d'IMpassion131 (Paclitaxel +/- Atézolizumab) en PFS et OS

⇒ **Retrait de l'ATU de l'Atézolizumab...**

Merci de votre attention

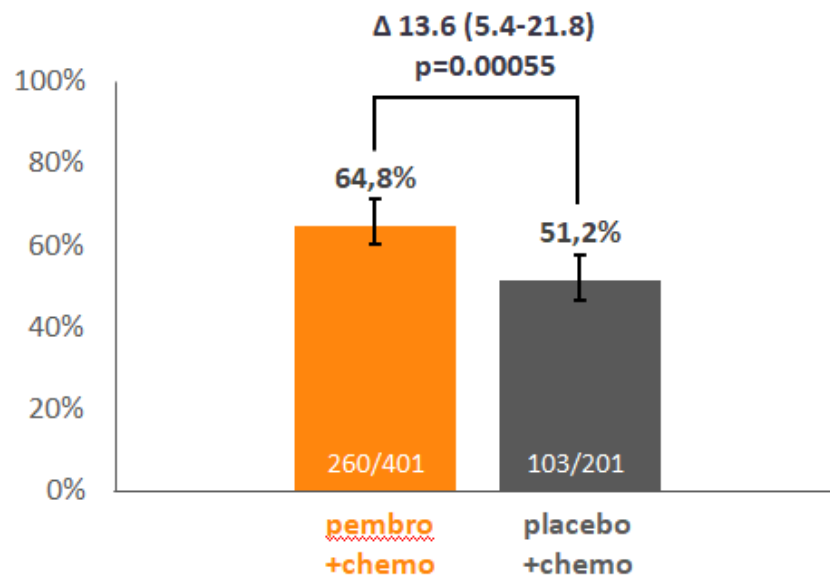
KEYNOTE-522 : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial



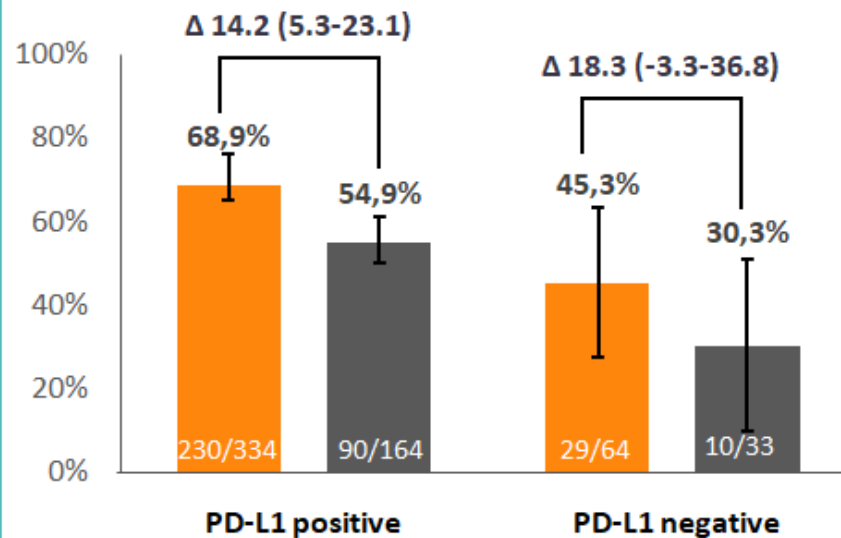
* 12 weeks of Carboplatine/paclitaxel followed by 4 cycles of EC or AC every 3 weeks

KEYNOTE-522 : Results

Primary endpoint: ypT0/Tis ypN0



PD-L1 status correlation: ypT0/Tis ypN0



Impassion 130: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial

From June 2015 to May 2017 in 41 countries

Patients older than 18 years

Advanced/metastatic TN breast cancer

Untreated for metastatic TNBC

**Neoadjuvant/adjuvant treatment
allowed if completed > 12 months**

Measurable disease (RECIST)

PS 0-1 and adequate organ function

n = 902

Exclusion: untreated CNS disease, auto-immune disease,
systemic glucocorticoid or immunosuppressor

**R
1:1**

**Nab-paclitaxel IV 100 mg/m² D1,8,15
+ Atezolizumab IV 840 mg D1,15
n = 451**

Primary end point: PFS and OS (assessed by investigators)

Secondary end points: RR and duration, safety

Stratification factors

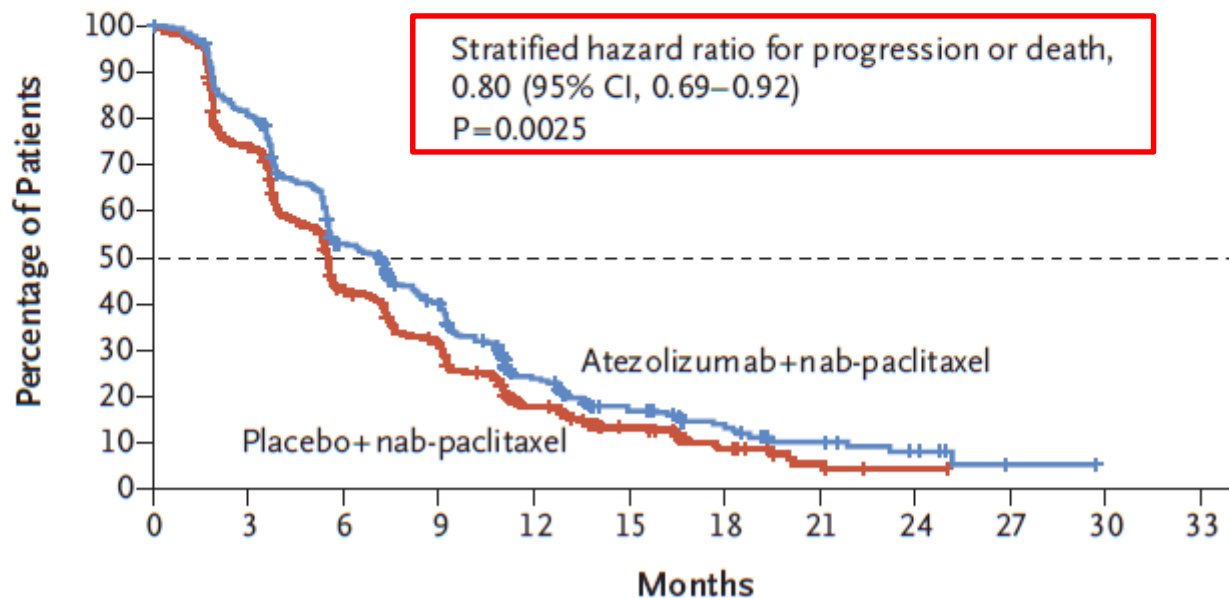
- ⇒ Presence or absence of liver metastases
- ⇒ Neoadjuvant/adjuvant taxane treatment
- ⇒ PD-L1 < 1% or ≥ 1%

**Nab-paclitaxel IV 100 mg/m² D1,8,15
+ Placebo IV
n = 451**

Progression-free survival in ITT population

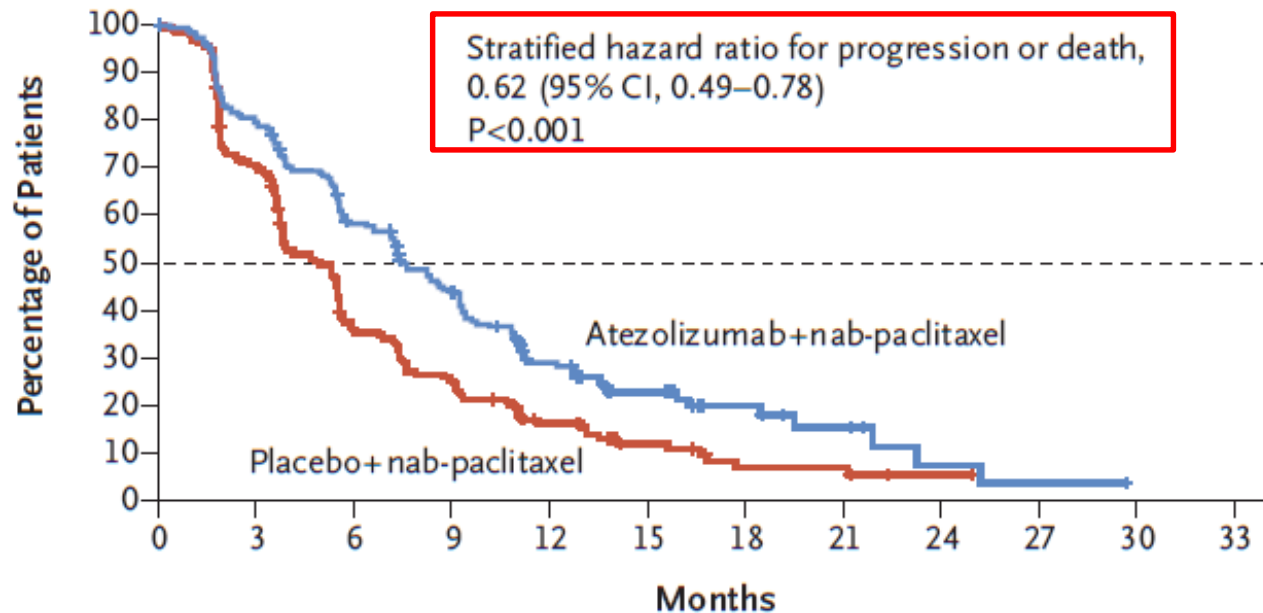
Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population

	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI) <i>%</i>
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	358/451	7.2 (5.6–7.5)	23.7 (19.6–27.9)
Placebo+Nab-Paclitaxel	378/451	5.5 (5.3–5.6)	17.7 (14.0–21.4)



Progression-free survival in PD-L1 + population

	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI) <i>%</i>
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	138/185	7.5 (6.7–9.2)	29.1 (22.2–36.1)
Placebo+Nab-Paclitaxel	157/184	5.0 (3.8–5.6)	16.4 (10.8–22.0)

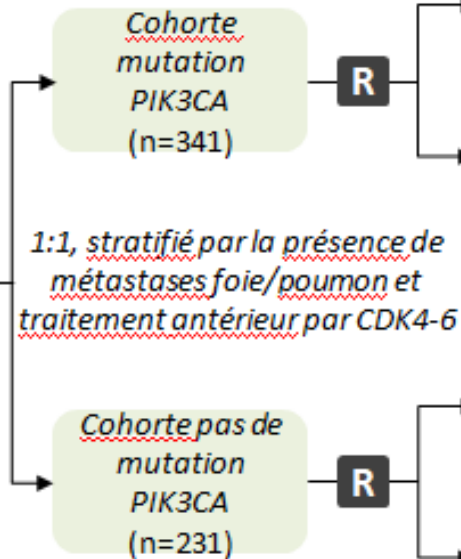


Design SOLAR-1

Homme ou femme en post-ménopause atteint de cancer du sein avancé RH+, HER2-

- Récidive ou progression sous ou après inhibiteur de l'aromatase
- Statut PIK3CA identifié (tissu tumoral frais ou congelé)
- Maladie mesurable ou ≥ 1 lésion osseuse lytique
- Statut ECOG ≤ 1

(n=572)



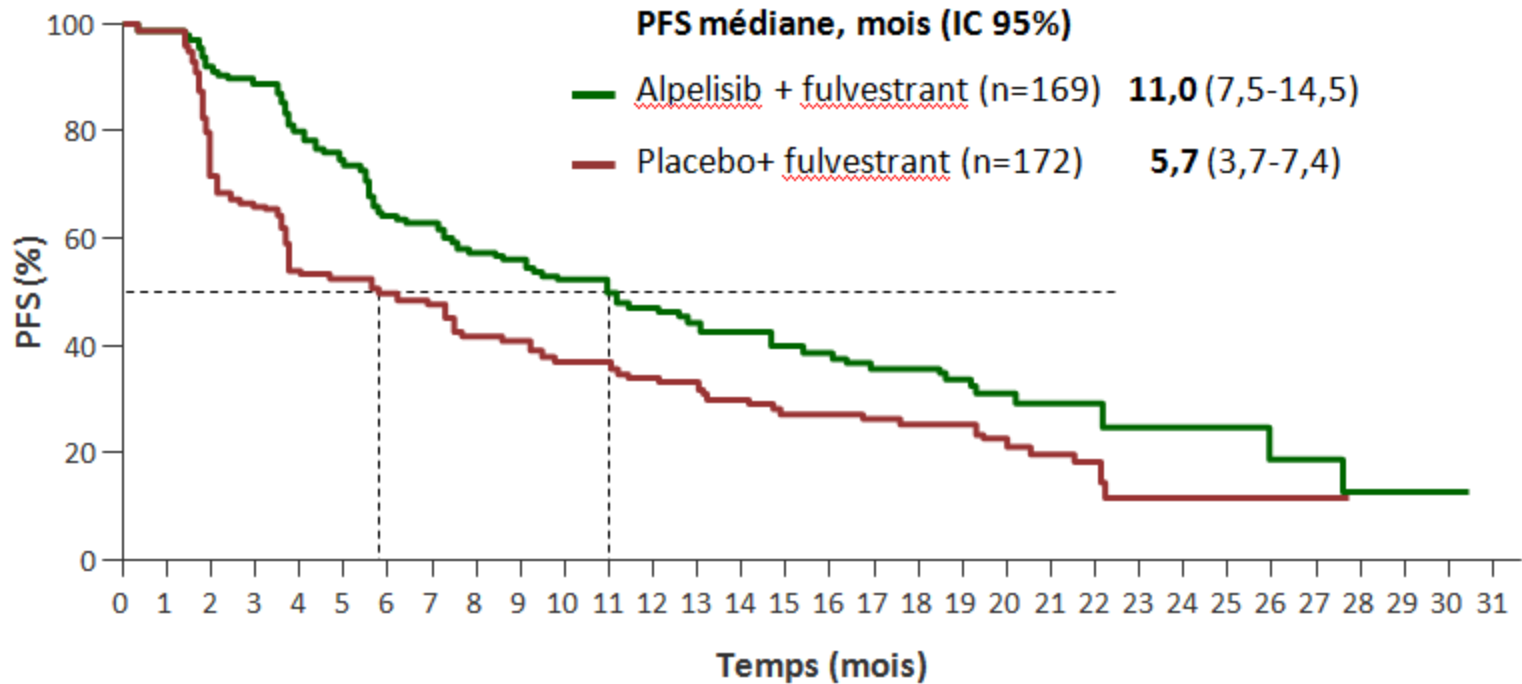
Critères principal

- PFS dans la cohorte mutation PIK3CA (évaluation locale)

Critères secondaires incluent :

- OS (cohorte mutation PIK3CA)
- PFS (cohorte pas de mutation PIK3CA)
- PFS (mutation PIK3CA dans ADNct)
- OS (cohorte pas de mutation PIK3CA)
- ORR/CBR
- Tolérance

SOLAR-1 : patients with PI3KA mutation



BYLIEVE

Étude de phase II non comparative, multicentrique, en ouvert, à deux bras de traitement, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'alpelisib associé au fulvestrant ou au létrozole chez des patients atteints de cancer du sein à un stade avancé avec mutation du gène PIK3CA, récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2 négatif, ayant progressé pendant ou après un traitement par inhibiteur de CDK 4/6.

Critères d'éligibilité

- Cancer du sein avancé
- RH+ HER2-
- Progression sous CDK4/6 (dernière ligne de traitement)
- Maximum 1 ligne de chimiothérapie en situation métastatique
- Mutation PI3KCA retrouvée par détermination centralisée
- ECOG \leq 2
- Maladie mesurable selon RECIST ou lésions osseuses lytiques

Schéma de l'étude

