

# **NOUVEAUTES DANS LE CANCER DU SEIN EN ROUTINE POUR L'ONCOLOGIE MEDICALE**

Dr ELISE DELUCHE

MCU-PH

Oncologie médicale, CHU de LIMOGES



# Liens d'intérêts

---

- Advisory Boards : Novartis, Pfizer, GSK, Lilly, MSD
- Congrès : Pfizer, Amgen, Roche, Novartis, GSK
- Honoraires: AstraZeneca-Daiichi, Lilly, Novartis, Pfizer, Fresubin, GSK, MSD, BMS, Menarini

# EN ADJUVANT

---

- Dose dense dans les cancers du sein RH+
- Olaparib
- Pembrolizumab
- Dénosumab

# Dose-dense

Groupe italien GIM (Gruppo Italiano Mammella) :

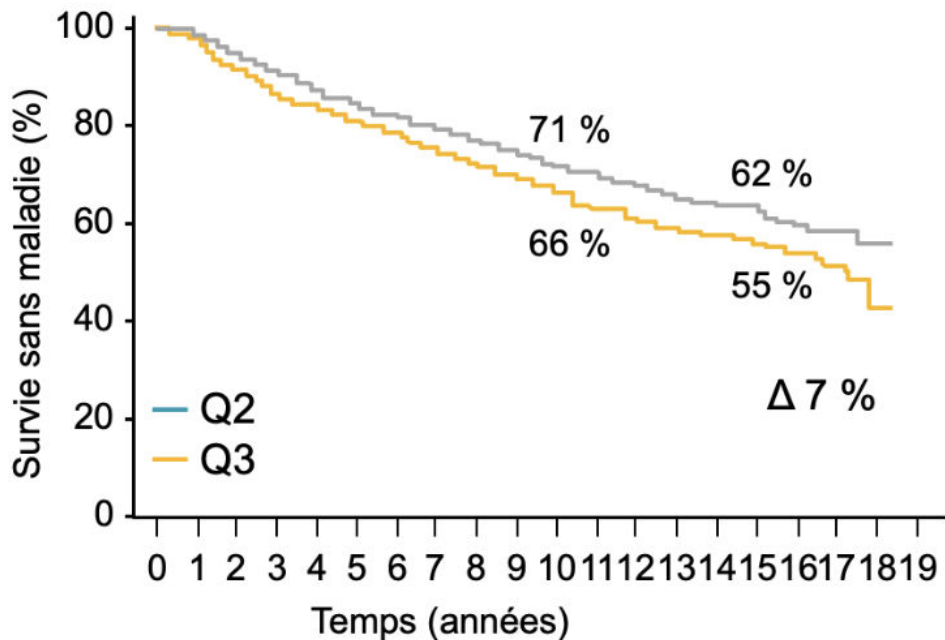
- (1) l'addition du 5FU dans le schéma fluorouracile + épirubicine-cyclophosphamide (FEC)
- (2) doit-on faire un schéma de chimiothérapie dose-dense en situation adjuvante en cas d'atteinte ganglionnaire ?

	q3EC-P group (n=545)	q3FEC-P group (n=544)	q2EC-P group (n=502)	q2FEC-P group (n=500)
Age at study entry, years	51 (43-60)	53 (45-61)	53 (44-59)	51 (44-59)
Menopausal status				
Premenopausal	281 (52%)	245 (45%)	232 (46%)	263 (53%)
Postmenopausal	264 (48%)	299 (55%)	270 (54%)	237 (47%)
Type of surgery				
Lumpectomy	338 (62%)	320 (59%)	298 (59%)	313 (63%)
Mastectomy	207 (38%)	224 (41%)	204 (41%)	187 (37%)
Tumour size				
T1	283 (52%)	262 (48%)	262 (52%)	253 (51%)
T2	218 (40%)	233 (43%)	202 (40%)	208 (42%)
T3	21 (4%)	25 (5%)	25 (5%)	29 (6%)
T4	19 (3%)	23 (4%)	10 (2%)	9 (2%)
Unknown	4 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)

# Essai italien GIM2 : SSM

RH+

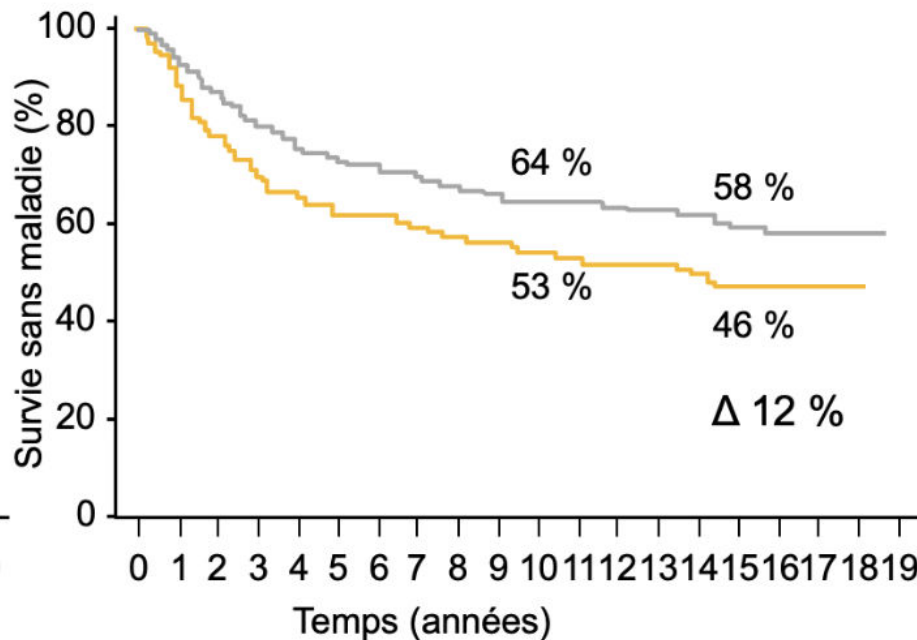
	Q2 (n = 808)	Q3 (n = 803)
Nombre d'événements	271	312
HR (IC <sub>95</sub> )	0,81 (0,69-0,96)	
p	0,0129	



Q2	808	785	733	696	661	622	594	556	495	428	370	343	320	307	293	259	159	47	6	0
Q3	803	773	709	653	622	591	558	517	451	397	344	302	277	265	249	218	133	44	3	0

RH-

	Q2 (n = 168)	Q3 (n = 167)
Nombre d'événements	64	79
HR (IC <sub>95</sub> )	0,69 (0,49-0,96)	
p	0,0268	

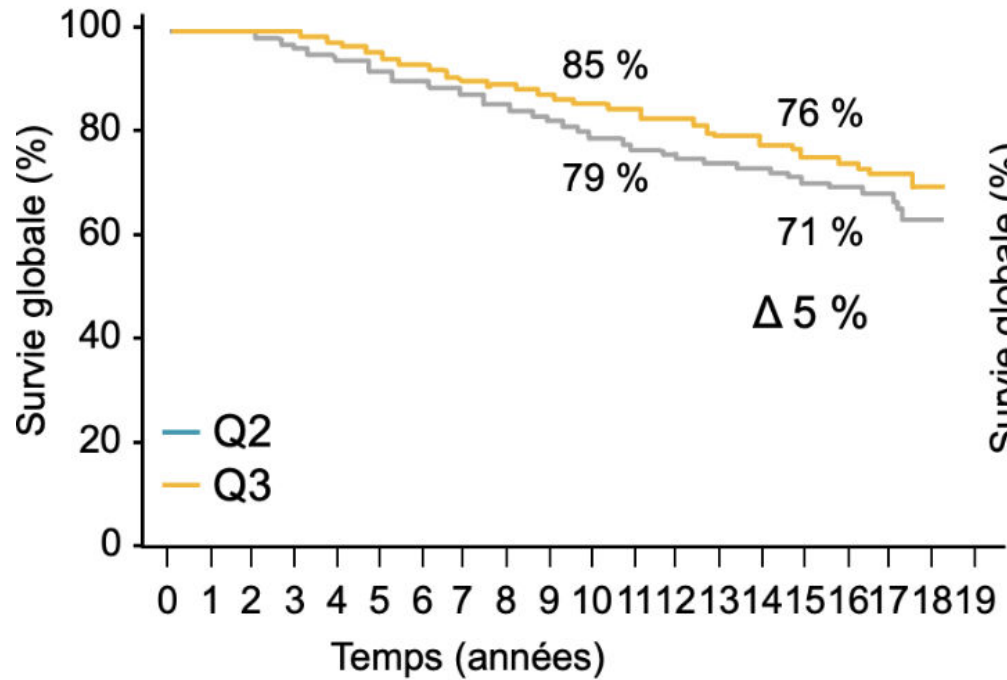


Q2	168	156	143	131	121	115	111	103	90	80	70	65	62	60	59	48	30	5	1	0
Q3	167	146	126	110	100	94	87	76	66	58	48	45	43	41	37	34	23	7	0	0

# Essai italien GIM2 : SG

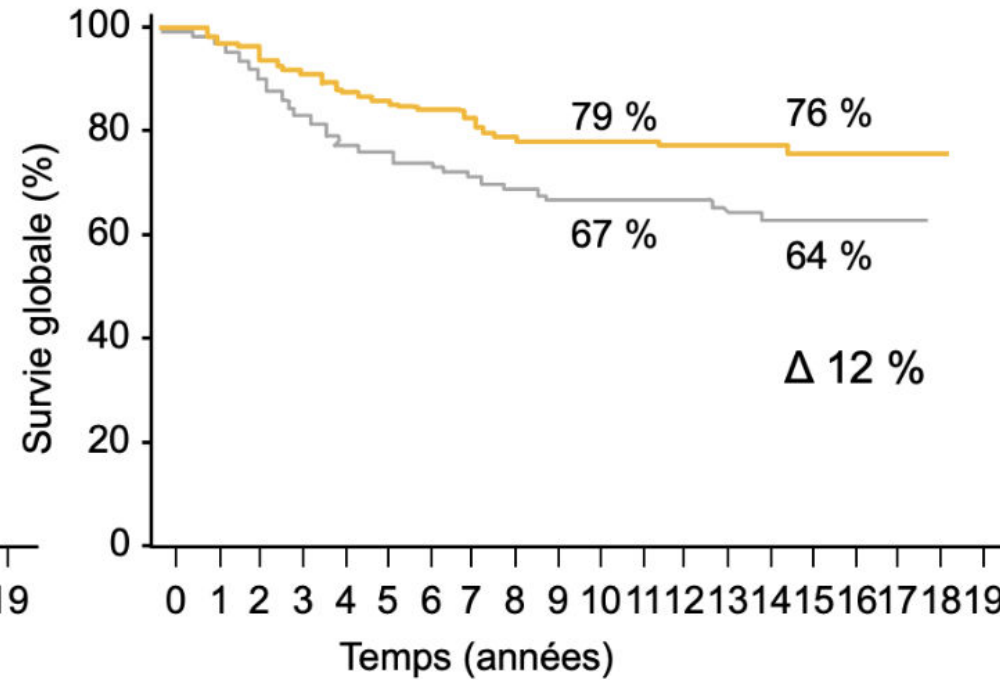
RH+

	Q2 (n = 808)	Q3 (n = 803)
Nombre d'événements	158	190
HR (IC <sub>95</sub> )	0,78 (0,63-0,96)	
p	0,0191	



RH-

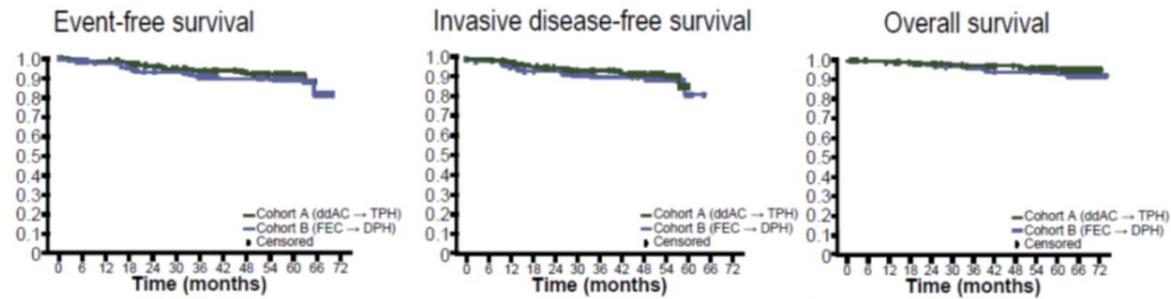
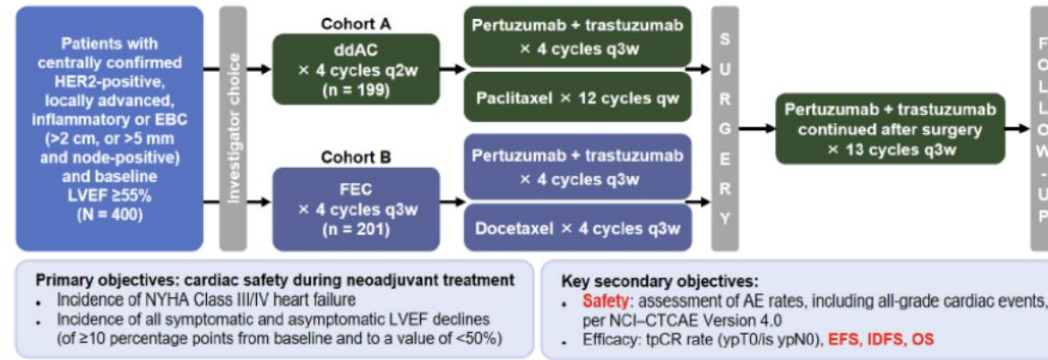
	Q2 (n = 168)	Q3 (n = 167)
Nombre d'événements	35	52
HR (IC <sub>95</sub> )	0,58 (0,38-0,89)	
p	0,0121	



Q2 808 793 773 755 729 702 671 629 571 497 437 410 393 375 359 313 196 60 7 0  
Q3 803 792 764 723 693 669 632 598 527 467 406 364 341 329 316 278 170 54 4 0

# HER2+ EBC Dose dense regimen ?

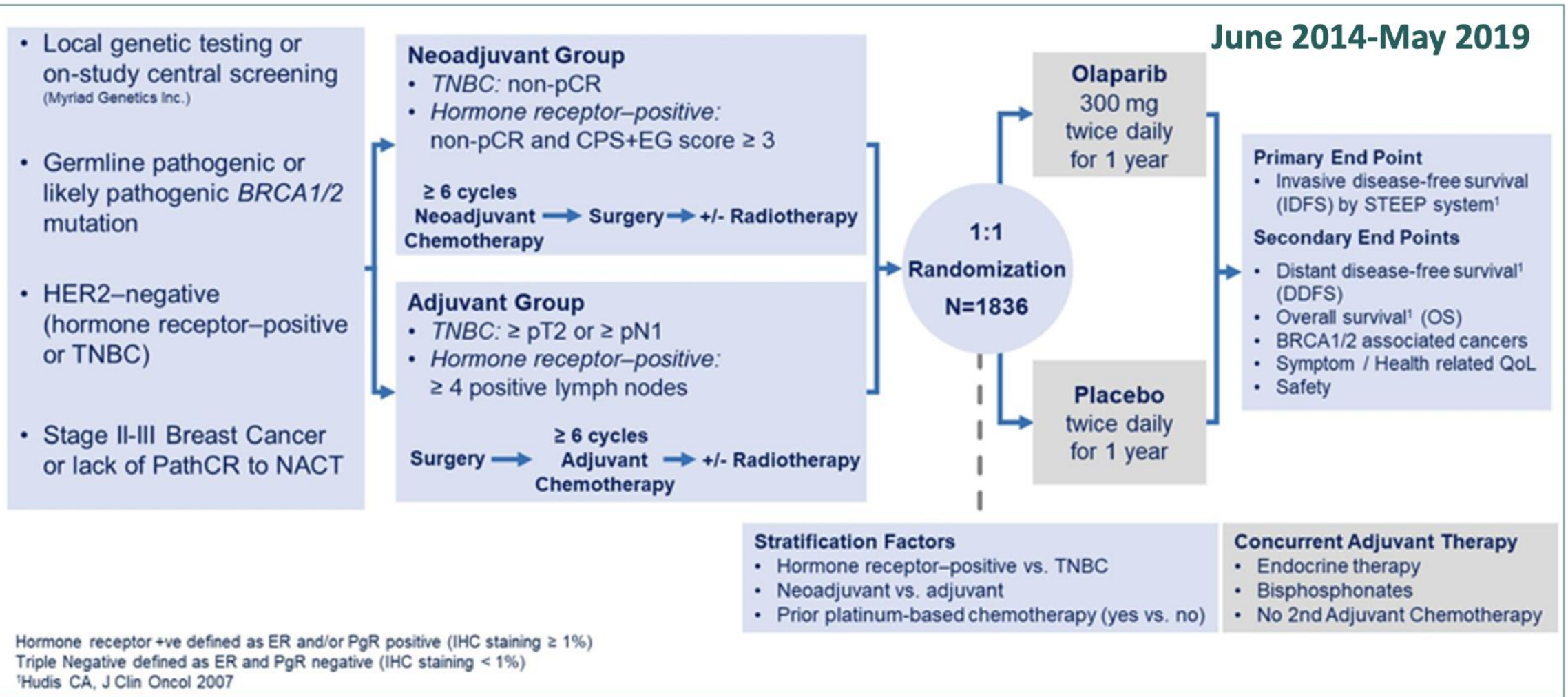
Pertuzumab/trastuzumab in EBC HER2+ 5 year and final analysis of the BERENICE trial



Cohort	Event-free survival			Invasive disease-free survival			Overall survival		
	1-year EFS rate (95% CI)	3-year EFS rate (95% CI)	5-year EFS rate (95% CI)	1-year IDFS rate (95% CI)	3-year IDFS rate (95% CI)	4-year IDFS rate* (95% CI)	1-year OS rate (95% CI)	3-year OS rate (95% CI)	5-year OS rate (95% CI)
A	98.5% (96.8, 100)	93.6% (90.1, 97.1)	90.8% (86.5, 95.2)	98.9% (97.4, 100)	94.4% (91.1, 97.8)	92.6% (88.7, 96.5)	99.5% (98.5, 100)	97.9% (95.8, 99.9)	96.1% (93.3, 98.9)
B	97.5% (95.3, 99.7)	90.8% (86.7, 94.8)	89.2% (84.8, 93.6)	96.3% (93.7, 99.0)	91.1% (87.0, 95.1)	91.1% (87.0, 95.1)	100% (100, 100)	96.4% (93.7, 99.0)	93.8% (90.3, 97.2)

Pas de dose dense dans les cancers du sein HER2+

# OLYMPIA

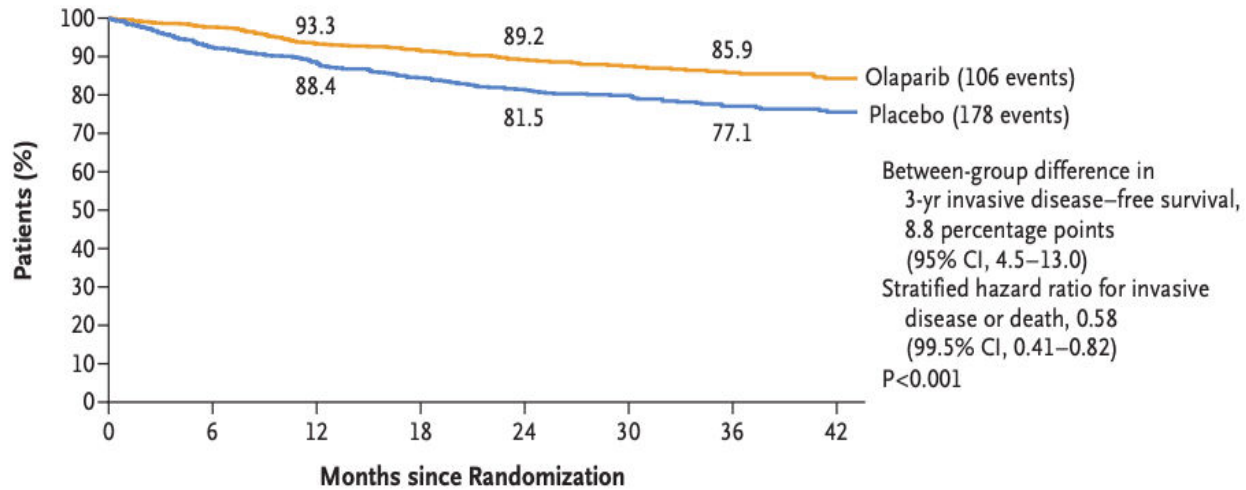




# OLYMPIA

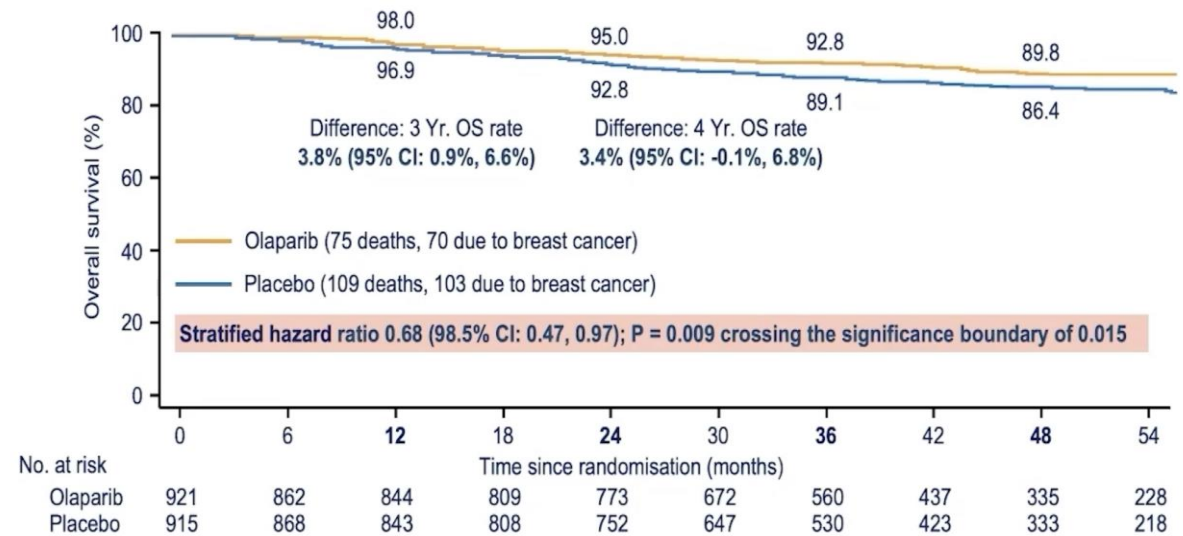


## A Invasive Disease-free Survival



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Olaparib	921	820	737	607	477	361	276	183
Placebo	915	807	732	585	452	353	256	173

## SECOND OVERALL SURVIVAL INTERIM ANALYSIS - OS IA 2 (ITT)



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Olaparib	921	862	844	809	773	672	560	437	335	228
Placebo	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218

98.5% confidence intervals are shown for the hazard ratio because P < 0.015 is required for statistical significance

# LYNPARZA (olaparib) – Cancer du sein

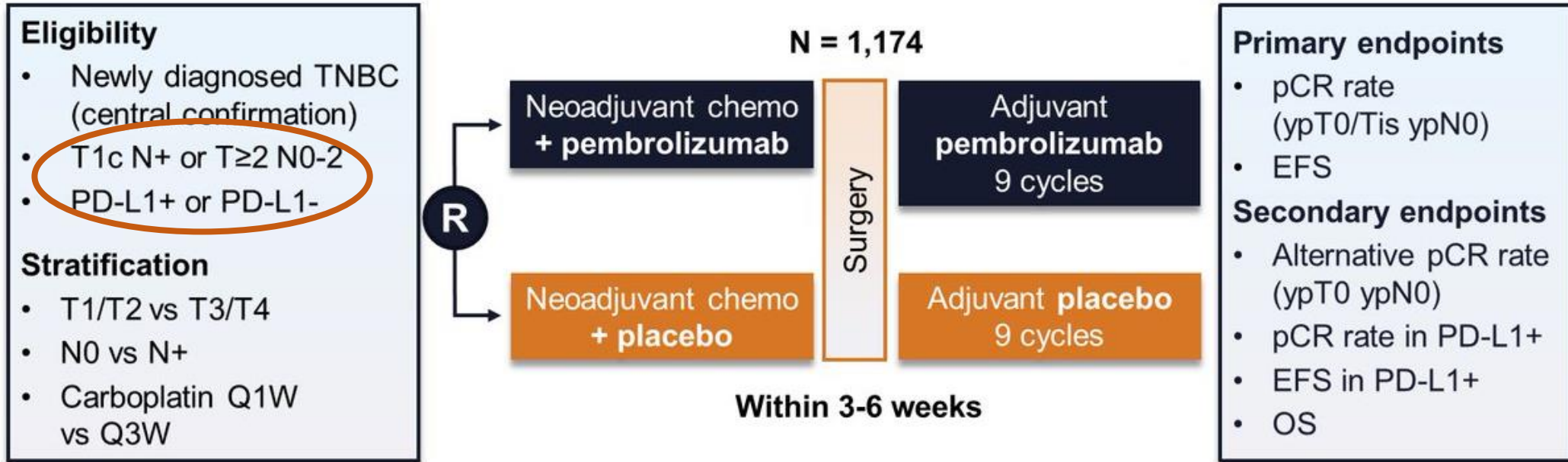
DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 24 oct. 2022

**Autorisation d'accès précoce octroyée le 31 mars 2022 à la spécialité LYNPARZA (olaparib) dans l'indication « en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ».**

Accédez à [la notice et au résumé des caractéristiques du produit \(RCP\)](#) en vigueur.

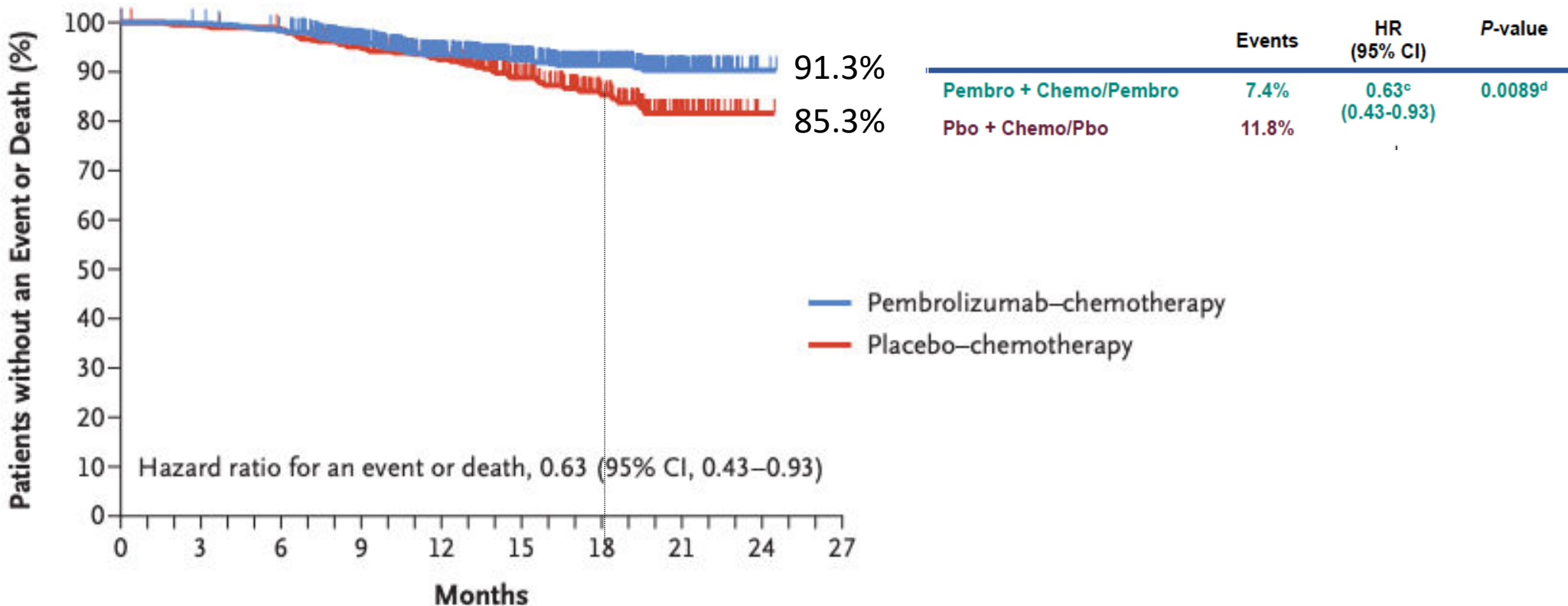
**Ce médicament a une AMM dans cette indication et fait toujours  
l'objet d'un accès précoce**

# KEYNOTE 552 : design



1. Schmid P et al. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl 5):v851-v934.

# KEYNOTE 552: Event-free Survival , IA2

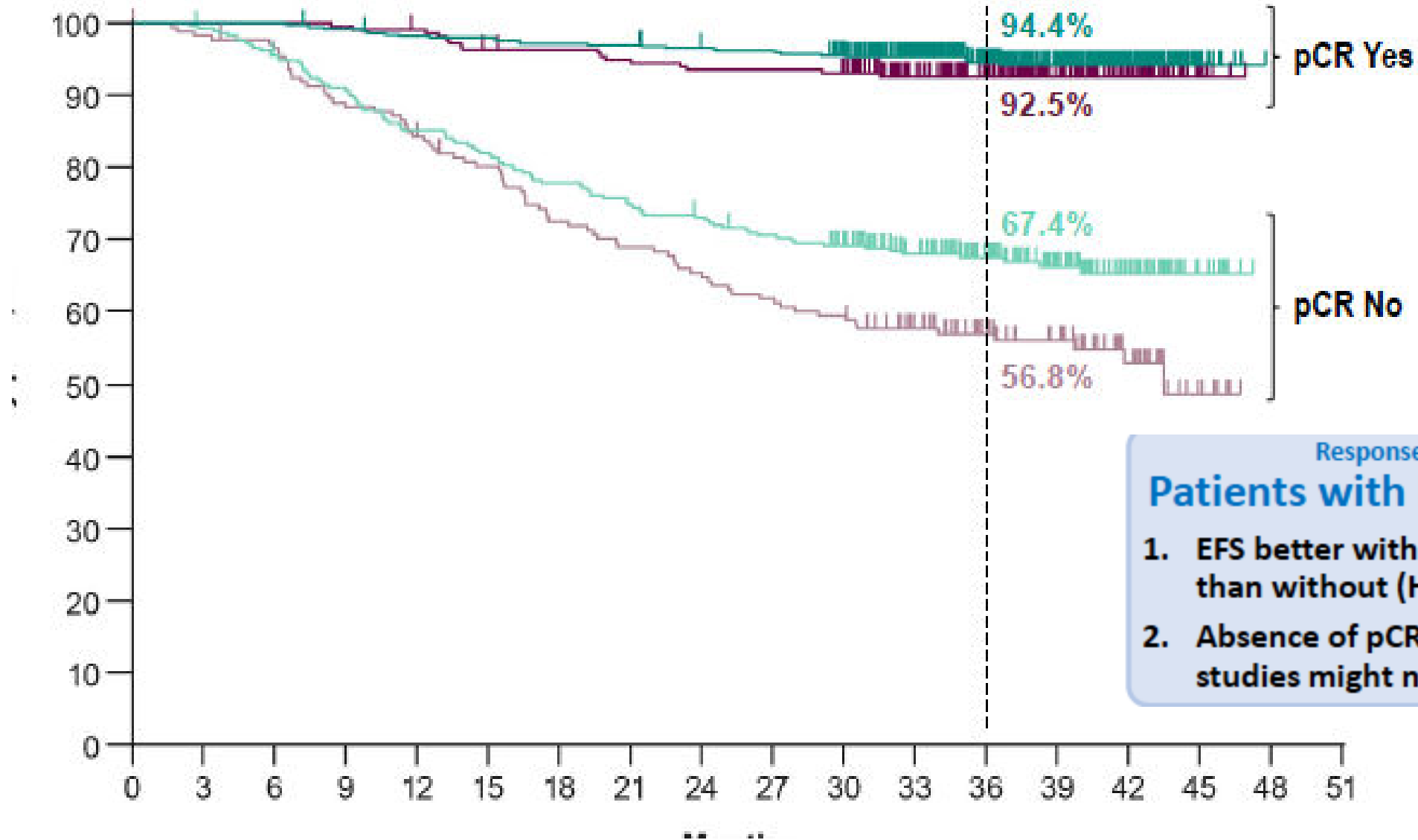


**No. at Risk**

Pembrolizumab-chemotherapy	784	780	765	666	519	376	242	73	2	0
Placebo-chemotherapy	390	386	380	337	264	186	116	35	1	0

**FDA approves pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer** Juillet 2021

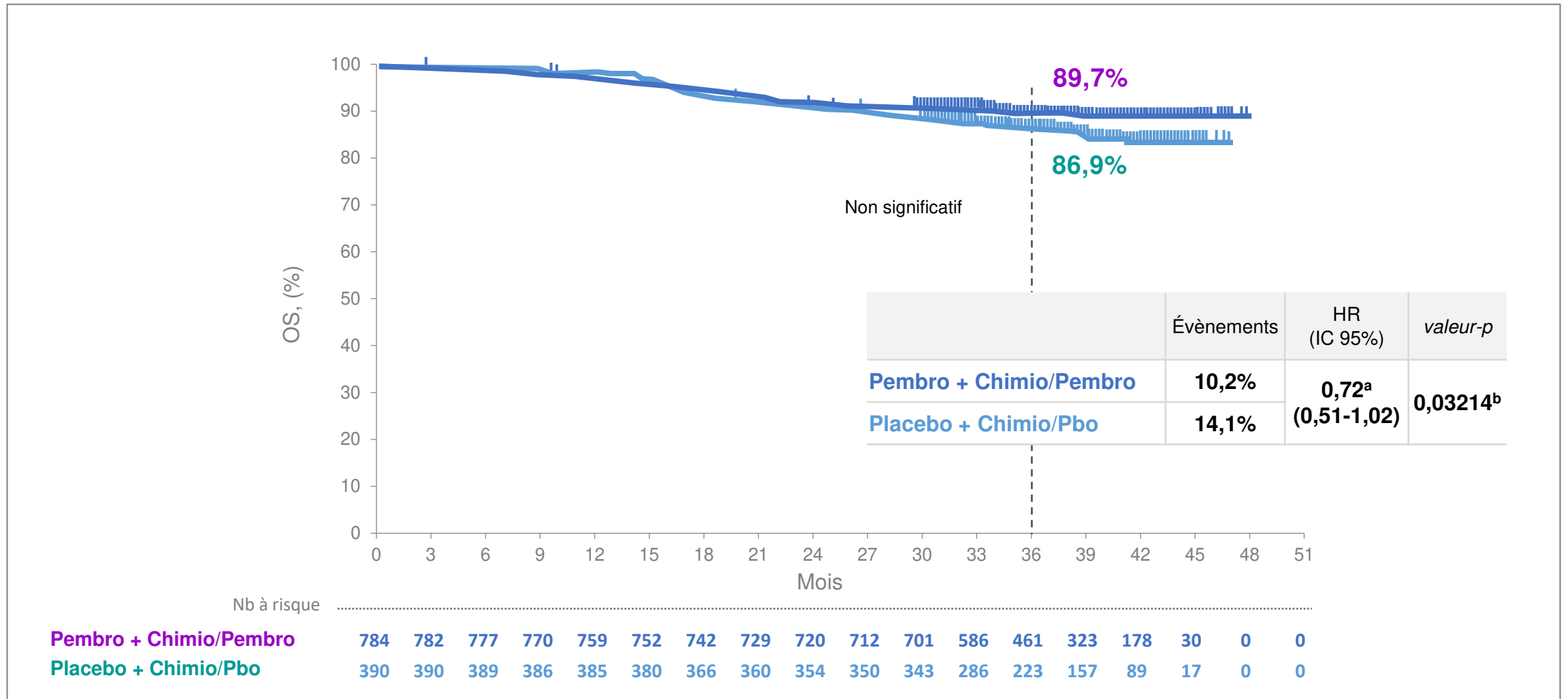
# KEYNOTE 552 : EFS by pCR(ypT0/Tis ypN0)



Response to Discussion:  
**Patients with Residual Disease:**

1. EFS better with pembrolizumab better than without (HR 0.70; 0.52-0.95)
2. Absence of pCR benefit in future studies might not rule out EFS benefit

# KEYNOTE-522 : Survie globale



<sup>a</sup>Hazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors.

<sup>b</sup>La limite préspecifiée de valeur de p de 0,00086 n'est pas atteinte à cette analyse

# KEYTRUDA (pembrolizumab) – Cancer du sein

DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 24 mars 2022

**Autorisation d'accès précoce octroyée le 17 mars 2022 à la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication « en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence ».**

## Bilan préthérapeutique :

### Association immunothérapie anti-PD(L)1/chimiothérapie

---

- › NFS, plaquettes
- › Ionogramme, créatinine, calcémie, albumine
- › Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gGT, bilirubine T et C, LDH, PAL)
- › **Troponine, CPK, BNP**
- › TSH, T4
- › **Cortisol à 8h**
- › Glycémie à jeun
- › hépatite B, hépatite C, HIV
- › ECG
- › Echographie cardiaque (FEVG) en situation néo-adjuvant
  
- › *Option : bilan lipidique, lipase, HbA1c%, bandelette urinaire*
- › *FSH, LH, estradiol, auto-anticorps...*



## Bilan régulier en cours de traitement avant chaque cure de pembrolizumab

---

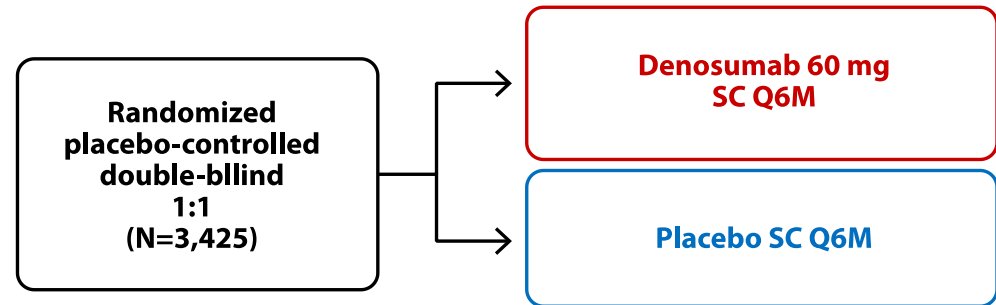
- › NFS, plaquettes
- › Ionogramme, créatinine
- › Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gGT, bilirubine, LDH, PAL)
- › Troponine, CPK
- › TSH, T4
- › Cortisol avant 10h

# ABCSG-18

---

Résultats à long terme du dénosumab en adjuvant dans le cancer du sein : Réduction du risque de fractures et résultats de survie des 3 425 patients incluses dans l'essai ABCSG-18.

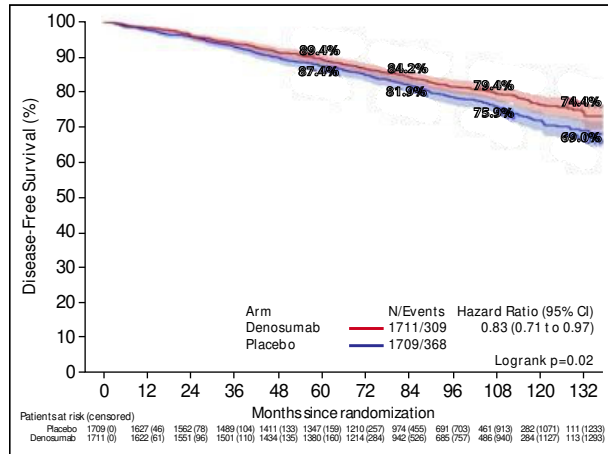
- Critère d'évaluation principal : délai avant la première fracture clinique
- Critères d'inclusion :
  - Femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce
  - ER+ et/ou PR+
  - Traitement adjuvant non stéroïdien par inhibiteur de l'aromatase



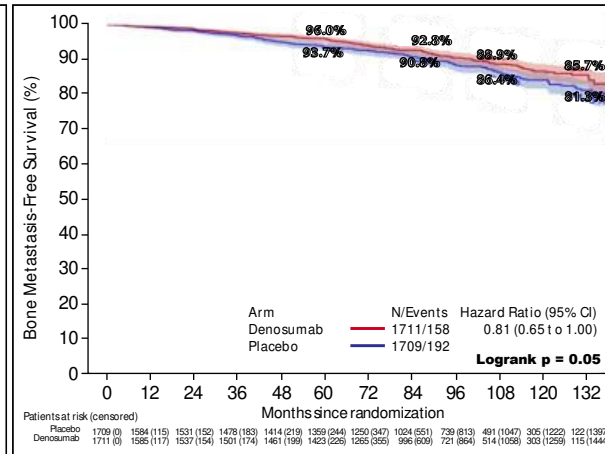
# ABCSG-18

## Suivi à 8 ans

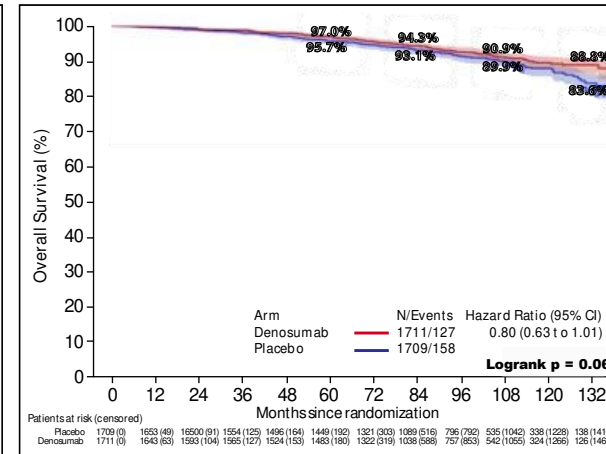
### DFS



### BMFS



### OS



- Dénozumab adjuvant à la dose de 60 mg tous les 6 mois pendant le traitement par l'AI :
  - bonne tolérance
  - réduction considérable du risque de fractures cliniques induites par le traitement, même à long terme.
- Amélioration de la SSM, la BMFS et la SG sont améliorées dans cette analyse finale à long terme de l'étude ABCSG-18.
- Option chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+

## Question 47: Cancers RH positifs et HER2 négatifs (6)

2023

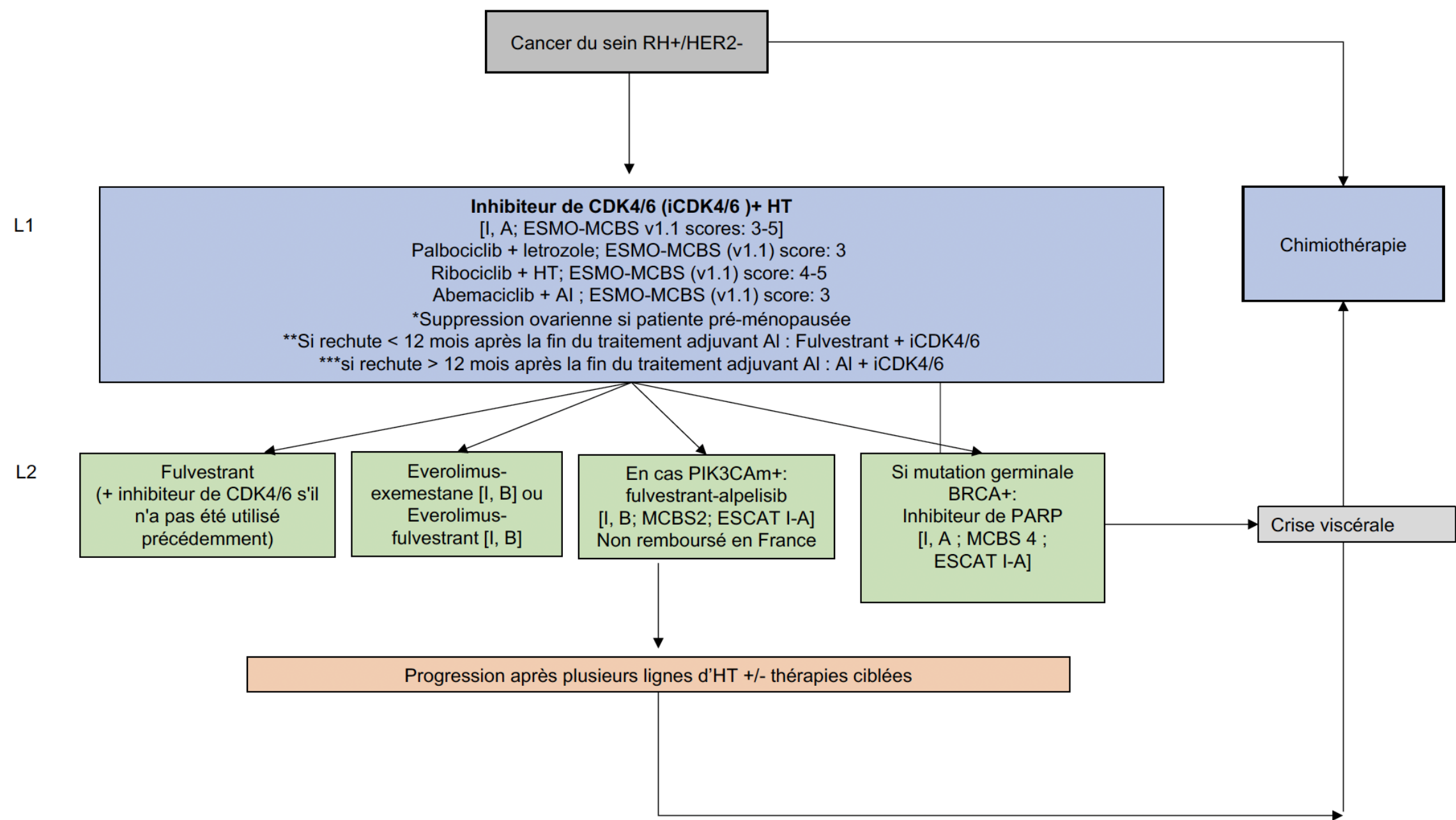
- L'utilisation des bisphosphonates en situation adjuvante doit suivre les recommandations de l'ESMO ASCO (uniquement pour les patientes ménopausées avec un cancer RH positif/HER2 négatif)

	EXPERTS	SALLE
<b>OUI</b>	63%	63%
<b>NON</b>	31%	13%
<b>ABSTENTION</b>	6%	24%

# EN METASTATIQUE

---

- Inhibiteur de CDK4/6
- SERD
- Pembrolizumab
- Trastuzumab-deruxtecan



## Question 61: Cancers du sein métastatiques RH positifs et HER2 négatifs (6)

- Une seconde ligne de traitement antihormonal incluant un inhibiteur de cyclines immédiatement après une première ligne de traitement antihormonal incluant un inhibiteur de cyclines CDK en première ligne n'est ni un standard ni une option validée.

	EXPERTS	SALLE
OUI	81%	89%
NON	6%	0%
ABSTENTION	13%	11%

## Question 60: Cancers du sein métastatiques RH positifs et HER2 négatifs (5)

2023

- Un traitement par un inhibiteur de cyclines différent peut être une option thérapeutique en réintroduction si sensibilité initiale importante (rechallenge).

	EXPERTS	SALLE
OUI	83%	82%
NON	6%	14%
ABSTENTION	11%	4%



# Paysage des SERD

	EMERALD <sup>1</sup>	SERENA-2 <sup>2</sup>	EMBER-3 <sup>3</sup>	AMEERA-3 <sup>4-6</sup>	aceIRA <sup>6-9</sup>
<b>Treatment</b>	<b>Elacestrant</b>	<b>Camizestrant</b>	<b>Imlunestrant +/- abemaciclib</b>	<b>Amceneztrant</b>	<b>Giredestrant</b>
<b>Control Arm</b>	fulvestrant / Als	fulvestrant	fulvestrant / exemestane	fulvestrant / Als / tamoxifen	fulvestrant / Als
<b>Phase (n)</b>	Phase 3 (478)	Phase 2 (240)	Phase 3 (800)	Phase 2 (367)	Phase 2 (303)
<b>Patients</b>	Men or postmenopausal women	Postmenopausal women	Men or postmenopausal women	Men or women (any menopausal status)	Men or women (any menopausal status)
<b>Prior CDK4/6i</b>	<b>Required (100%)</b>	Permitted (49.6%)	Permitted	Permitted (79.7%)	Permitted (42%)
<b>Allowed Prior Fulvestrant</b>	<b>YES</b>	NO	NO	YES	YES
<b>Allowed Prior Chemotherapy in mBC</b>	<b>YES</b>	YES	NO	YES	YES
<b>Data readout</b>	<b>Positive (Registrational)</b>	<b>Positive (Non-Registrational)</b>	Ongoing	<b>Negative</b>	<b>Negative</b>

1. Bidard FC, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3246-3256. 2. SERENA2. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04214288. Accessed November 18, 2022, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04214288>; 3. EMBER-3. Clinical Trials.gov identifier: NCT04975308. Accessed November 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975308>; 4. AMEERA3. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04059484. Accessed November 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04059484>; 5. Tolaney SM, et al. *Ann Oncol.* 2022; 33(7):S88-S121 (Abstr 212MO); 6. Evaluate Vantage. <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/trial-results/roche-has-rare-breast-cancer-setback>. Accessed July 20, 2022; 7. aceIRA ClinicalTrials.gov identifier: NCT04576455. Accessed November 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04576455>; 8. Martin M, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):abstr TPS1100; 9. Martin Jimenez M, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(7):S88-S121 (abstr 211MO).

# KEYNOTE-355 Study Design (NCT02819518)

## Key Eligibility Criteria

- Age  $\geq 18$  years
- Central determination of TNBC and PD-L1 expression<sup>a</sup>
- Previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic TNBC
- De novo metastasis or completion of treatment with curative intent  $\geq 6$  months prior to first disease recurrence
- ECOG performance status 0 or 1
- Life expectancy  $\geq 12$  weeks from randomization
- Adequate organ function
- No systemic steroids
- No active CNS metastases
- No active autoimmune disease



## Stratification Factors:

- Chemotherapy on study (taxane or gemcitabine-carboplatin)
- PD-L1 tumor expression (CPS  $\geq 1$  or CPS  $< 1$ )
- Prior treatment with same class chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant setting (yes or no)

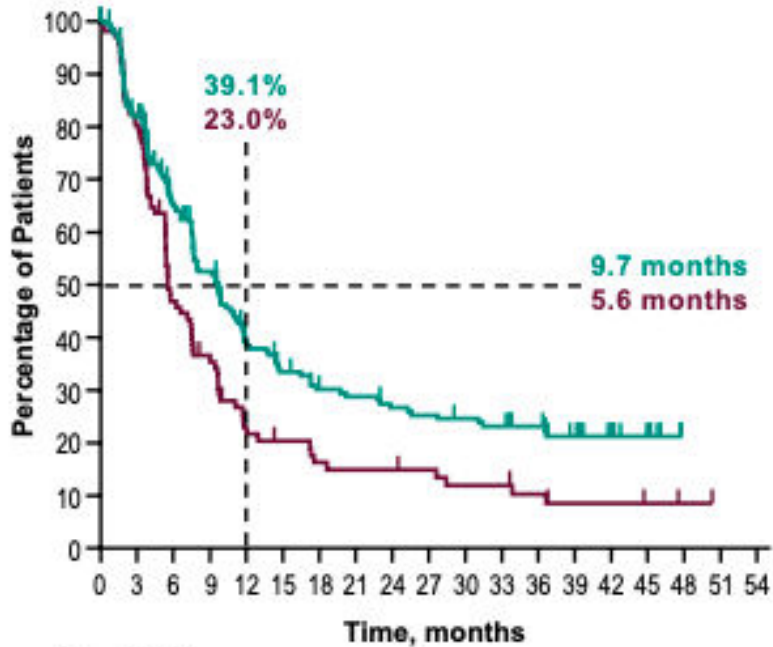
<sup>a</sup>Based on a newly obtained tumor sample from a locally recurrent inoperable or metastatic site (an archival tumour sample was used with permission from the study sponsor if a new tumor biopsy was not obtainable). <sup>b</sup>Pembrolizumab 200 mg intravenous (IV) every 3 weeks (Q3W). <sup>c</sup>Chemotherapy dosing regimens are as follows: Nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV on days 1, 8, and 15 every 28 days; Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> IV on days 1, 8, and 15 every 28 days; Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>/carboplatin AUC 2 on days 1 and 8 every 21 days. <sup>d</sup>Normal saline. <sup>e</sup>Treatment may be continued until confirmation of progressive disease.



# PROGRESSION FREE SURVIVAL

## PD-L1 CPS ≥10

	n/N	Events	HR (95% CI)
Pembro + Chemo	144/220	65.5%	0.66 (0.50-0.88)
Placebo + Chemo	81/103	78.6%	

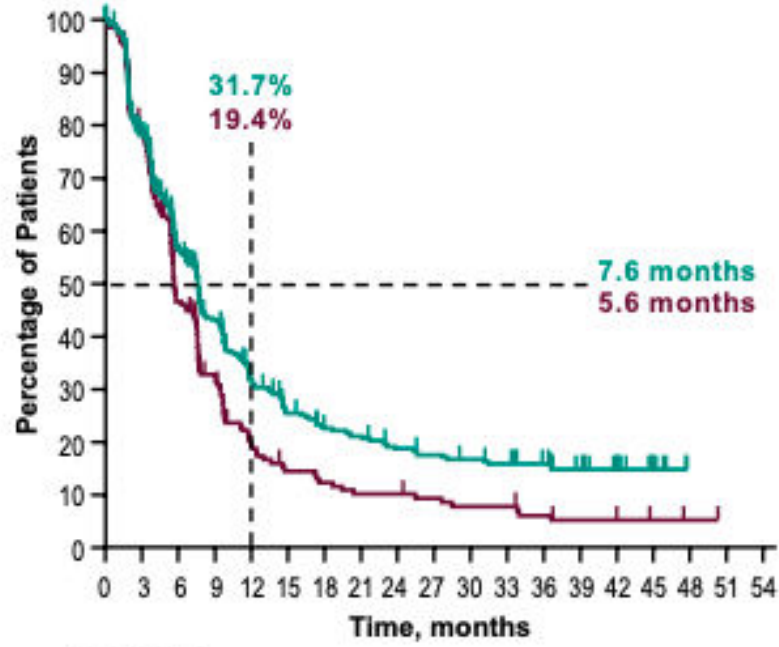


No. at risk

220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

## PD-L1 CPS ≥1

	n/N	Events	HR (95% CI)
Pembro + Chemo	299/425	70.4%	0.75 (0.62-0.91)
Placebo + Chemo	166/211	78.7%	

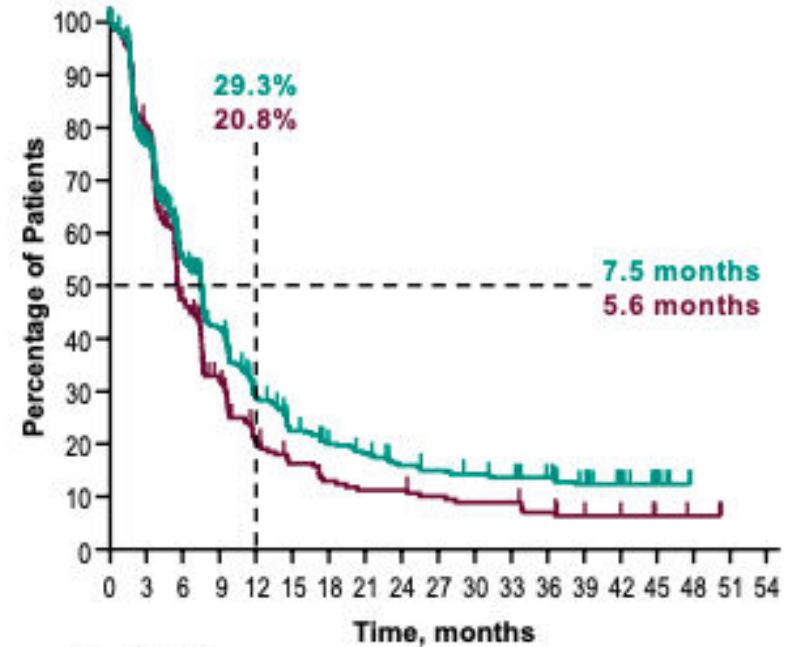


No. at risk

425	315	202	142	94	72	60	56	48	44	41	38	32	24	17	6	0	0	0
211	158	81	51	28	20	17	14	14	12	10	10	7	5	5	3	1	0	0

## ITT

	n/N	Events	HR (95% CI)
Pembro + Chemo	406/566	71.7%	0.82 (0.70-0.98)
Placebo + Chemo	217/281	77.2%	



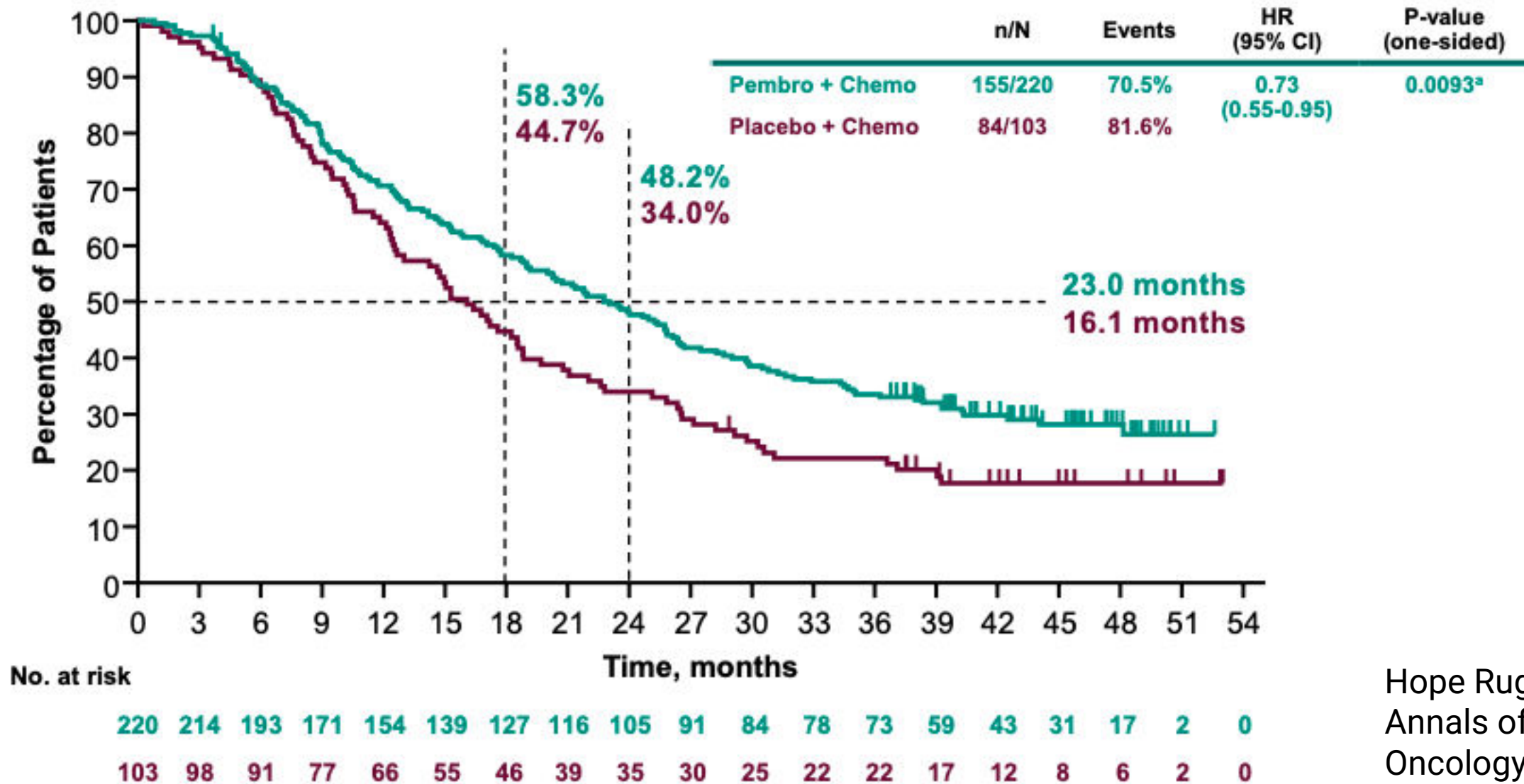
No. at risk

566	408	260	183	116	84	70	63	51	47	44	41	35	26	17	6	0	0	0
281	214	108	68	39	29	23	20	20	17	15	15	11	8	7	4	2	0	0



# OVERALL SURVIVAL

## Overall Survival: **PD-L1 CPS $\geq 10$**



Hope Rugo et al.  
Annals of  
Oncology (2021)

# KEYTRUDA (pembrolizumab) – Cancer du sein triple négatif

DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 05 nov. 2021

**Autorisation d'accès précoce** octroyée le 4 novembre 2021 à la spécialité **KEYTRUDA (pembrolizumab)** du laboratoire MSD France dans l'indication « en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$  et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique ».

Patientes avec cancer du sein TN

Analyse moléculaire : BRCA, PDL1, RA

PDL1 > ou = 10

Pembrolizumab–ChT

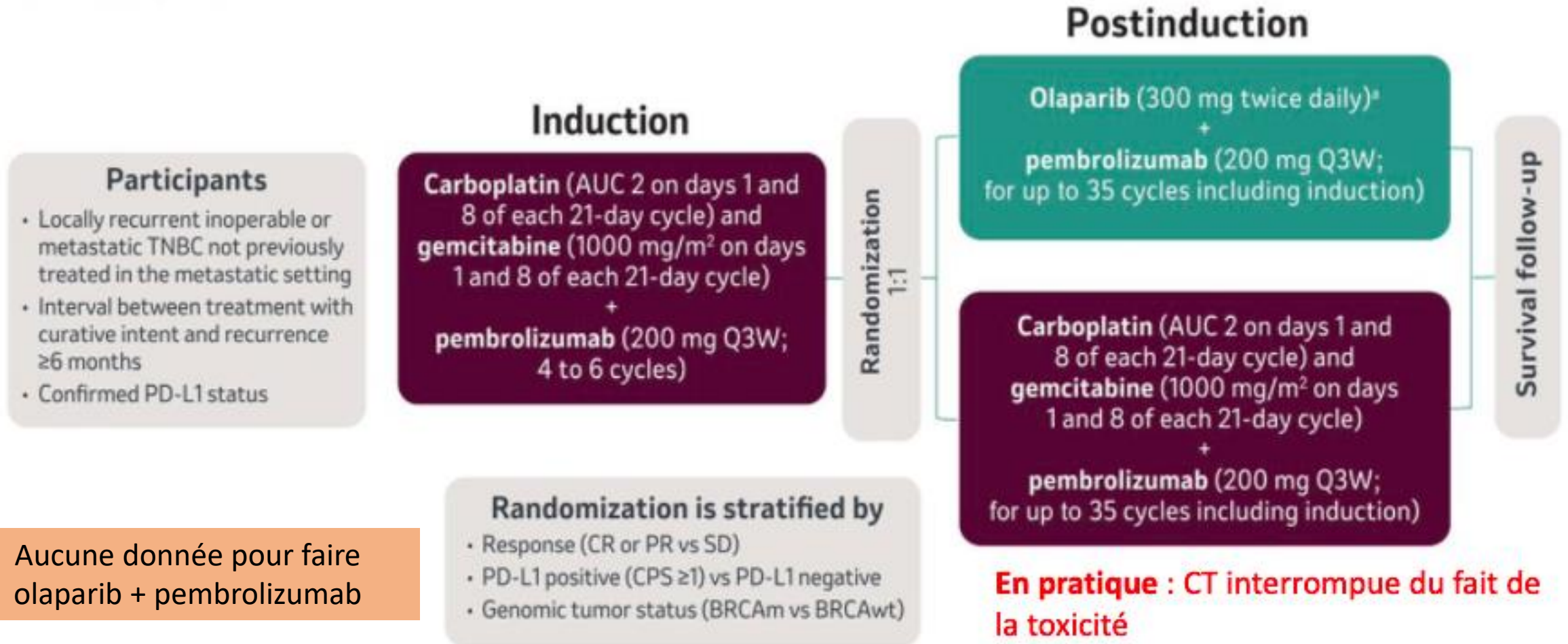
(I, A; MCBS 3)

in MBC, it also increases the risk of toxicity.<sup>8</sup> However, for patients who have received an initial ChT–ICI combination, ICI maintenance is acceptable in the absence of safety issues. The place of ICI as a maintenance treatment after

Maintenance par Pembrolizumab si tox à la chimio ?

# Etude : KEYNOTE 006 / MK-7339-009

## Résultats en attente



# DESTINY-Breast04

An open-label, multicenter study (NCT03734029)

## Patients<sup>a</sup>

- HER2-low (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-), unresectable, and/or mBC treated with 1-2 prior lines of chemotherapy in the metastatic setting
- HR+ disease considered endocrine refractory

R  
2:1

**T-DXd**  
5.4 mg/kg Q3W  
(n=373)

HR+ ≈ 480  
HR ≈ 60

**TPC**  
Capecitabine, eribulin,  
gemcitabine, paclitaxel,  
nab-paclitaxel<sup>c</sup>  
(n=184)

**Primary endpoint**  
• PFS by BICR (HR+)

**Key secondary endpoints<sup>b</sup>**  
• PFS by BICR (all patients)  
• OS (HR+ and all patients)

## Stratification factors

- Centrally assessed HER2 status<sup>d</sup> (1HC1+ vs INC2+/ISH-)
- 1 versus 2 prior lines of chemotherapy
- HR+ (with vs without prior treatment with CDK4/6 inhibitor) versus HR-

## 3 points clés :

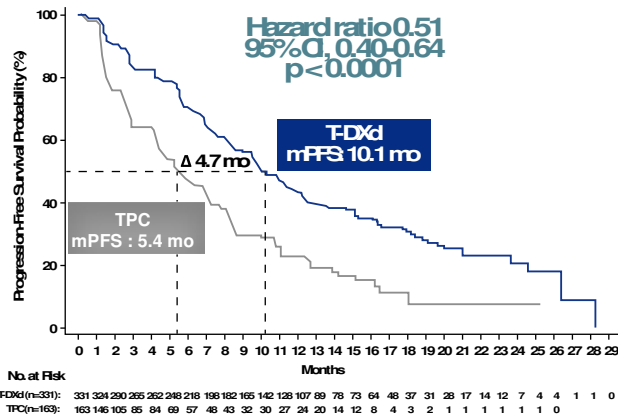
- Epuisement des lignes d' HT
- CT préalable
- CDK4/6 : 64.7%



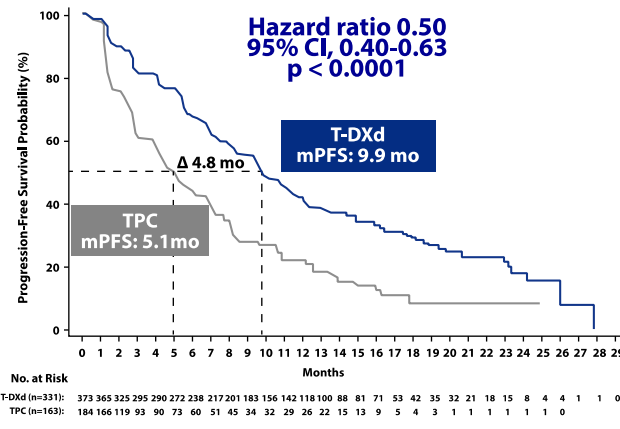
## PFS chez HR+ et tous patients

## OS chez HR+ et tous patients

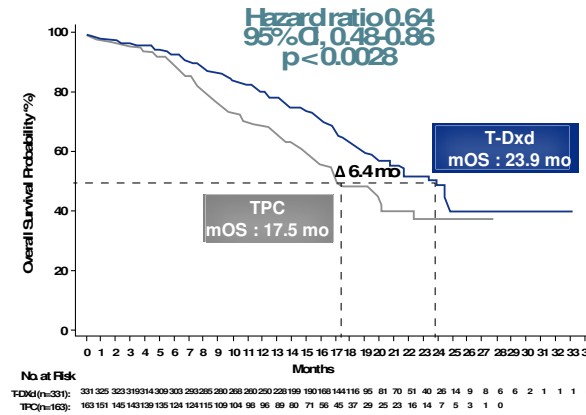
### Hormone receptor-positive



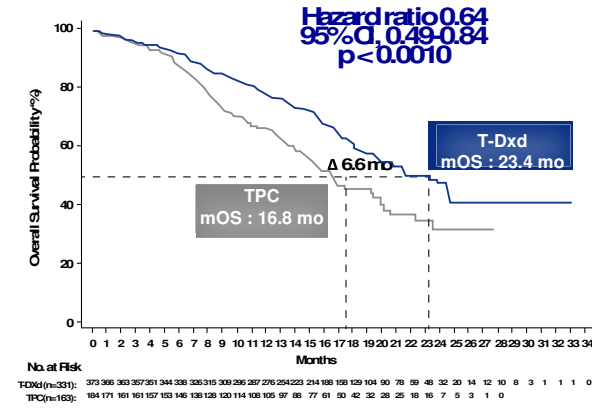
### All patients



### Hormone receptor-positive



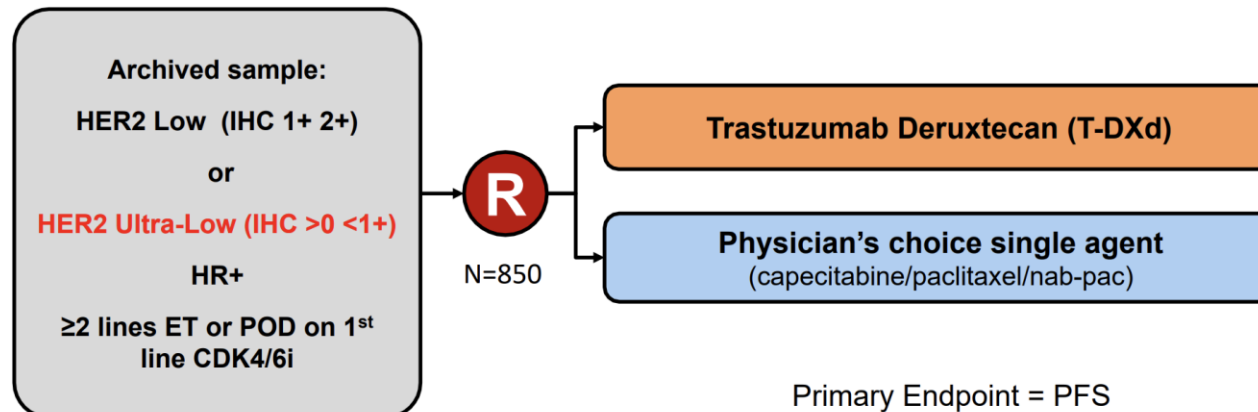
### All patients





Autorisation d'accès précoce octroyée à la spécialité ENHERTU (Trastuzumab déruxtécan) dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2- faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique qui ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante. Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie ».

## DESTINY Breast-06: Chemotherapy-naïve, HR+, HER2 LOW or HER2 Ultra-Low MBC



## Question 57: Cancers du sein métastatiques RH positifs et HER2 négatifs (2)

2023

- Le trastuzumab deruxtecan est indiqué dans les cancers du sein HER2 low après au moins une ligne de chimiothérapie et au moins une ligne de traitement antihormonal pour les tumeurs RH+ au stade métastatique

	EXPERTS	SALLE
<b>OUI</b>	93%	86%
<b>NON</b>	0%	4%
<b>ABSTENTION</b>	7%	10%

# RECO EN 2022 + futur en France ?

Cancer du sein RH+/HER2-

L1

**Inhibiteur de CDK4/6 (iCDK4/6) + HT**  
 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scores: 3-5]  
 Palbociclib + letrozole; ESMO-MCBS (v1.1) score: 3  
 Ribociclib + HT; ESMO-MCBS (v1.1) score: 4-5  
 Abemaciclib + AI; ESMO-MCBS (v1.1) score: 3  
 \*Suppression ovarienne si patiente pré-ménopausée  
 \*\*Si rechute < 12 mois après la fin du traitement adjuvant AI : Fulvestrant + iCDK4/6  
 \*\*\*si rechute > 12 mois après la fin du traitement adjuvant AI : AI + iCDK4/6

Chimiothérapie

T-Dxd ?

L2

Fulvestrant  
 (+ inhibiteur de CDK4/6 s'il n'a pas été utilisé précédemment)

Everolimus-exemestane [I, B] ou Everolimus-fulvestrant [I, B]

Environnemental: Everolimus-alpelisib [I, B; MCBS2; ESCAT I-A]  
 Non remboursés en France

Si mutation germinale BRCA+:  
 Inhibiteur de PARP [I, A; MCBS 4; ESCAT I-A]

Crise viscérale

SERD ?

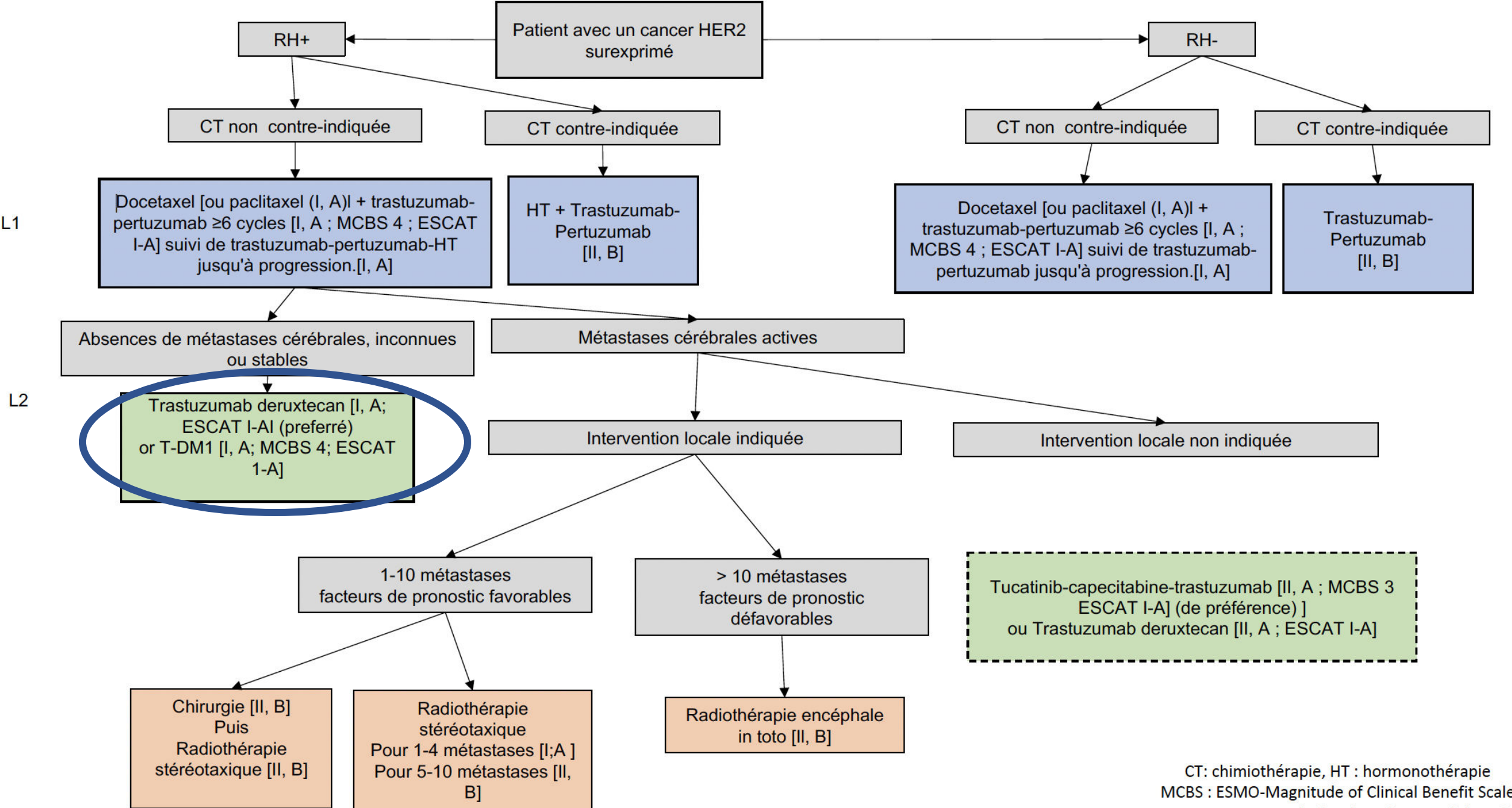
Maintenance ?  
 Essai clinique ++

L3

Progression après plusieurs lignes d'HT +/- thérapies ciblées

SERD ?

T-Dxd ?  
 (destiny breast 06)



CT: chimiothérapie, HT : hormonothérapie  
 MCBS : ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale  
 ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets

D'après Gennari A et al. Annals Oncol 2021; 32(12): 1475-95 and ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.0.0 May 2022"