

Dr Thomas GRELLETY – MD, PhD

 **Centre Hospitalier de la Côte Basque**

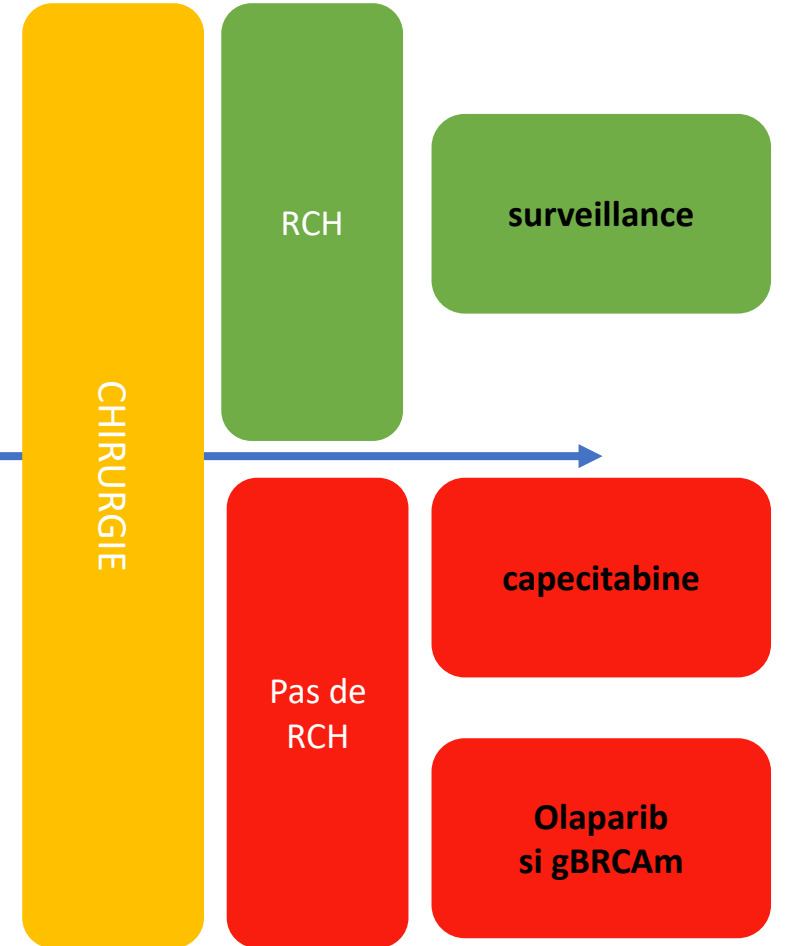




Tumeurs triple négative

Néo-adjuvant

Anthracyclines Dose-dense
+Taxanes





Tumeurs triple négative

Néo-adjuvant

Essai BrighTNess

P1190 S Loibl

Anthracyclines Dose-dense
+Taxanes

+ Carboplatine (taxanes)

Gain en RCH et SSE à
l'adjonction du carboplatin

CHIRURGIE

RCH

surveillance

Pas de
RCH

capecitabine

Olaparib
si gBRCAm

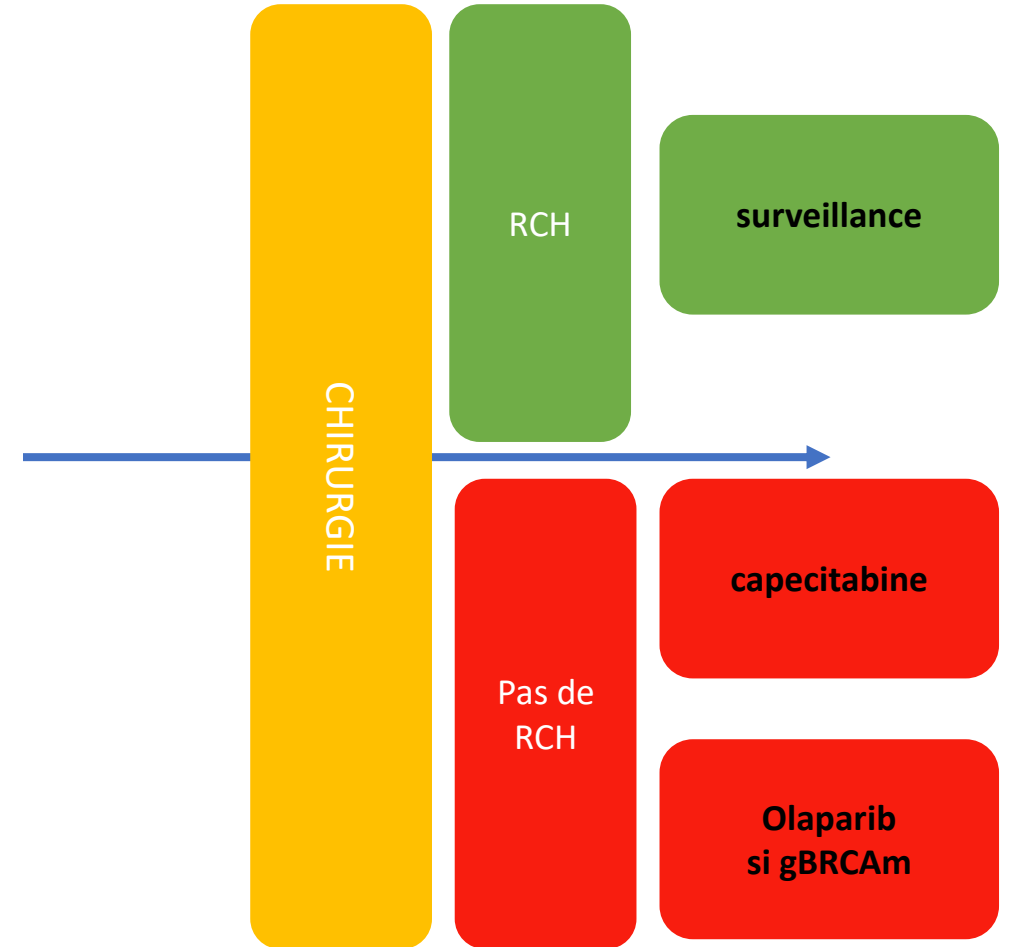
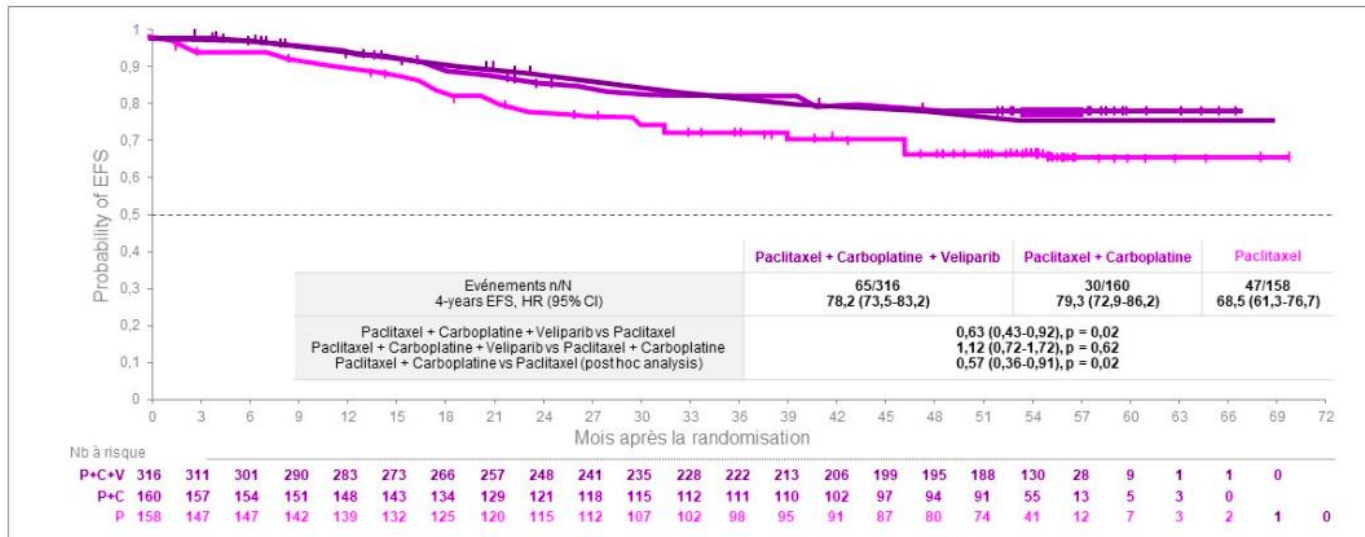


Tumeurs triple négative

Néo-adjuvant

Essai BrighTness

P1190 S Loibl





Tumeurs triple négative

Néo-adjuvant

Essai BrighTNess

P1190 S Loibl

KN 522

VP7 2021 P Schmid

Anthracyclines Dose-dense
+Taxanes

+ Carboplatine (taxanes)

+ Pembrolizumab

CHIRURGIE

+ Pembrolizumab

RCH

surveillance

Gain en RCH et SSE à
l'adjonction du carboplatin

Gain en RCH et SSE à
l'adjonction du pembro

Pas de
RCH

capecitabine

Olaparib
si gBRCAm

+ Pembrolizumab



Tumeurs triple négative

Néo-adjuvant

Essai BrighTNess

P1190 S Loibl

KN 522

VP7 2021 P Schmid

+ Pembrolizumab

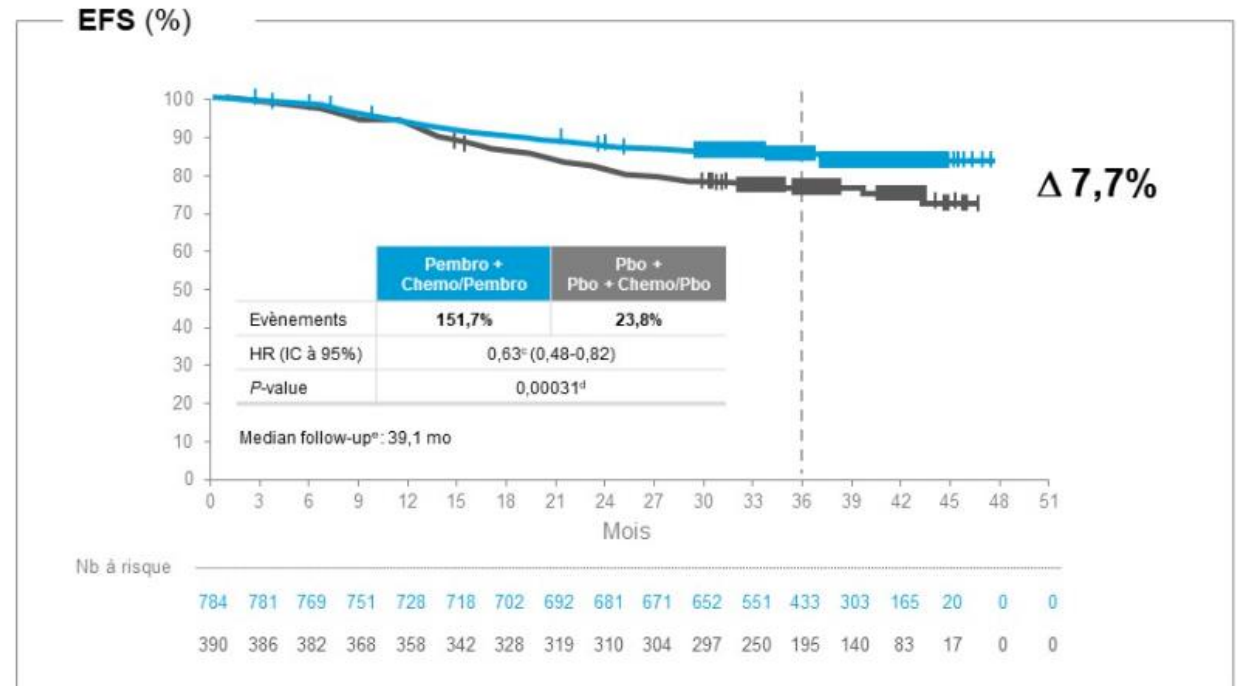
RCH

surveillance

Anthracyclines Dose-dense
+Taxanes

+ Carboplatine (taxanes)

Gain en RCH et SSE à
l'adjonction du carboplatin





Tumeurs triple négative

Métastatique

KEYNOTE-355 : schéma de l'étude

Critère d'éligibilité

- Âge \geq 18 ans
- Détermination centralisée des cancers TN et de l'expression de PD-L1 (score CPS)
- Cancer en rechute inopérable ou cancer TN métastatique
- Traitement adjuvant terminé \geq 6 mois avant la 1^{re} rechute
- Statut de performance ECOG 0 ou 1
- Espérance de vie \geq 12 semaines
- Fonctions organiques conservées
- Absence de corticothérapie
- Absence de métastases évolutives du SNC
- Absence de maladies auto-immunes

R

2:1

Pembrolizumab 200 mg (i.v.)
toutes les 3 sem. +
chimiothérapie^a

Placebo + chimiothérapie^a

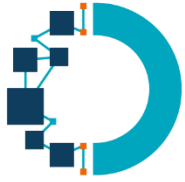
Progression
de la maladie/
arrêt du
traitement

Facteurs de stratification

- Chimiothérapie durant l'étude (taxane vs gemcitabine/carboplatine)
- Expression tumorale de PD-L1 (CPS \geq 1 vs CPS $<$ 1)
- Chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante avec la même classe de cytotoxique (oui vs non)

^a Nab-paclitaxel 100 mg/m² i.v. J1, J8 et J15 tous les 28 jours ; paclitaxel 90 mg/m² i.v. J1, J8, et J15 tous les 28 jours ; gemcitabine 1 000 mg/m²/carboplatine ASC 2 J1 et J8 tous les 21 jours

CPS : score combiné positif (nombre de cellules exprimant le PD-L1 (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) divisé par le nombre total de cellules tumorales multiplié par 100).
SNC : système nerveux central



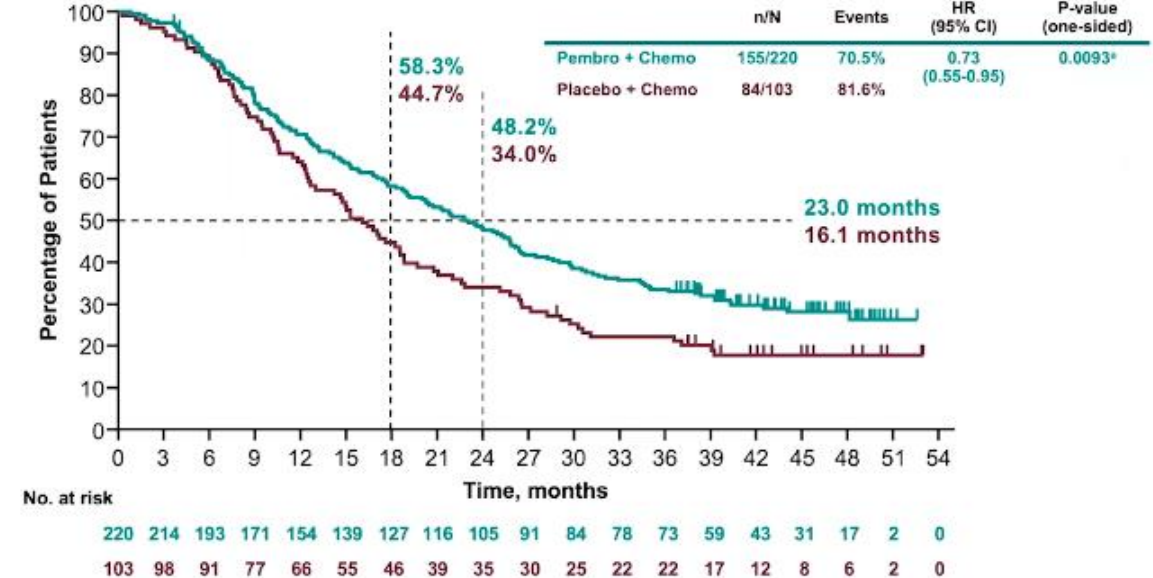
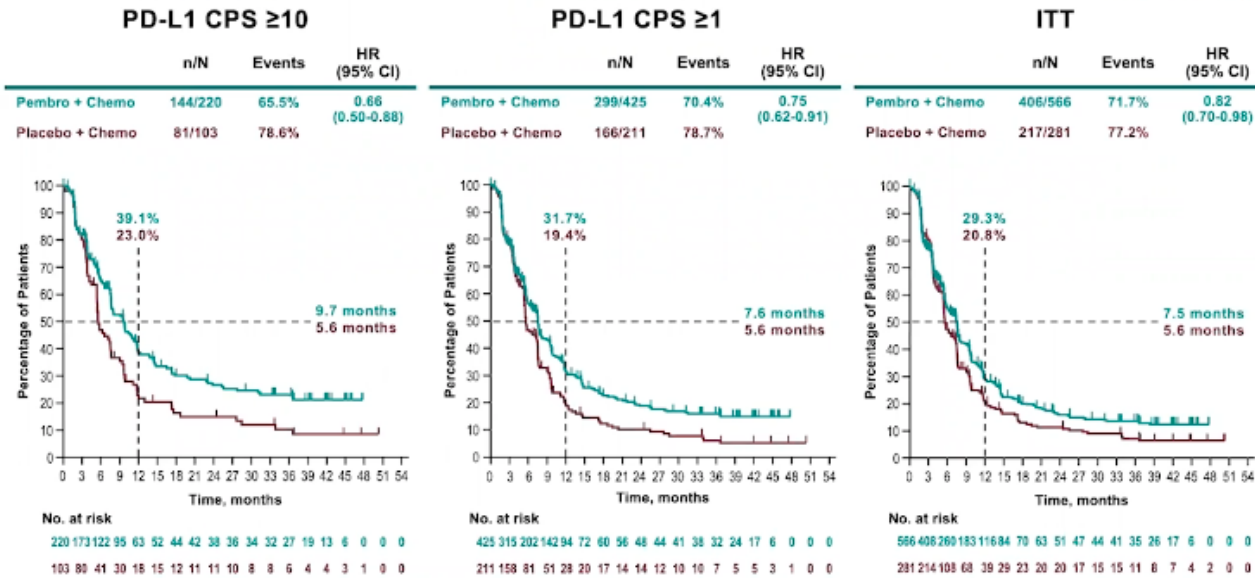
Tumeurs triple négative

Métastatique

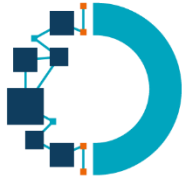
Progression-Free Survival



Overall Survival: PD-L1 CPS ≥10



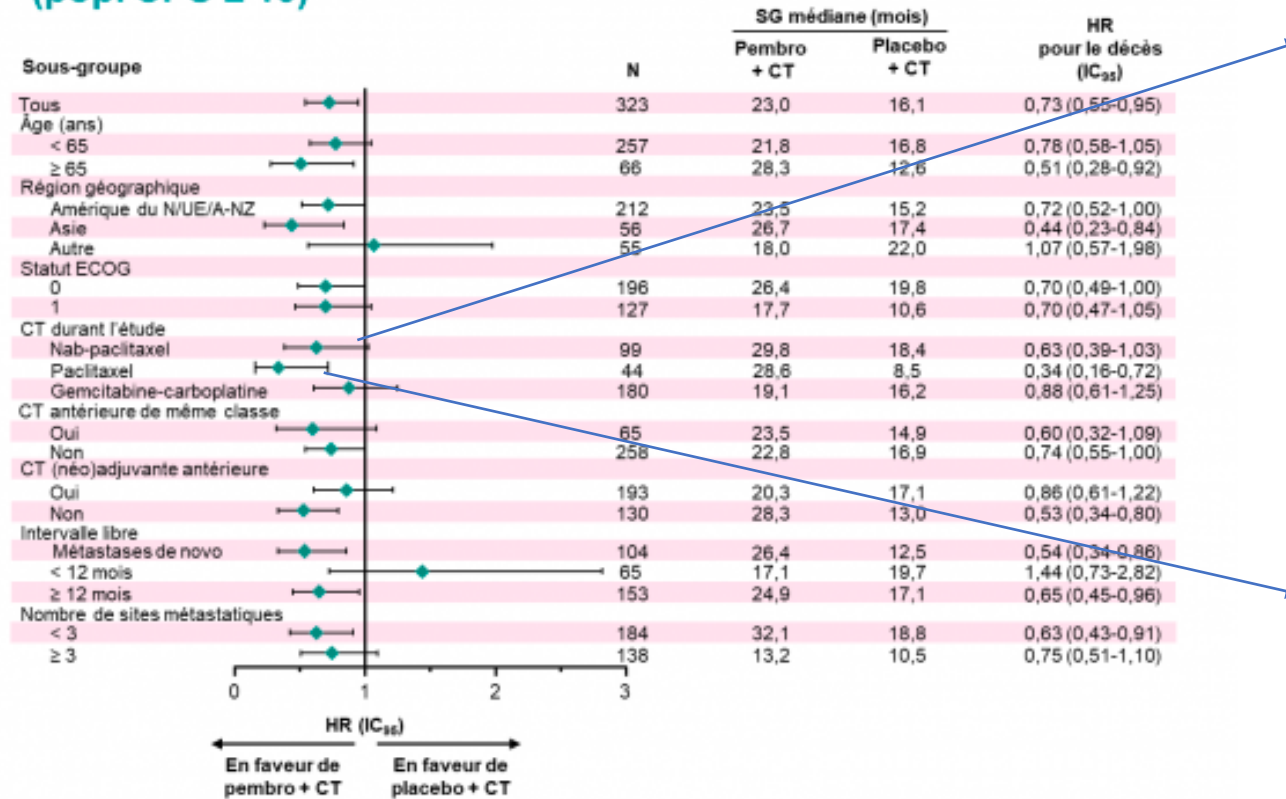
Négatif pour CPS>1 et en ITT



Tumeurs triple négative

Métastatique

KEYNOTE-355 : survie globale selon les sous-groupes (pop. CPS ≥ 10)

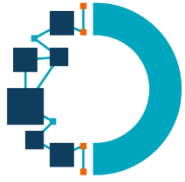


IMPASSION 130
nabPacli+atezo

PFS et OS + pr les PDL1+
(même si OS – en ITT)

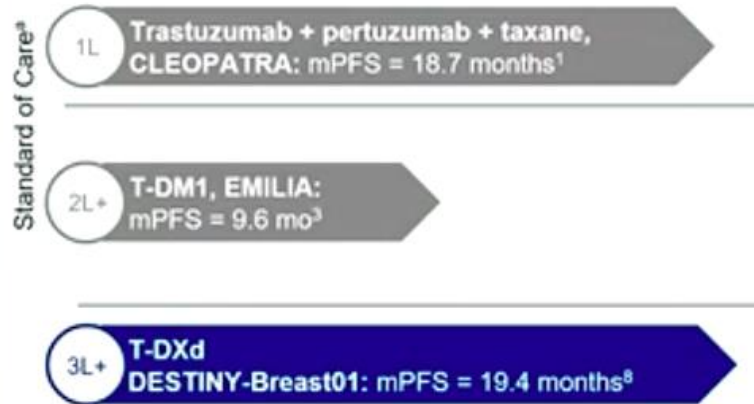
IMPASSION 131
Pacli+atezo

PFS et OS – pour les PDL1+



Tumeurs HER2 +++

Métastatique



DESTINY-Breast03

DESTINY-Breast03: First Randomized Ph3 Study of T-DXd

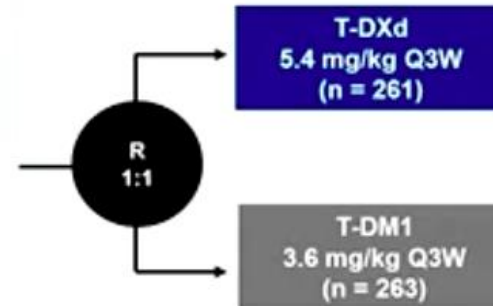
An open-label, multicenter study (NCT03529110)

Patients

- Unresectable or metastatic HER2-positive^a breast cancer
- Previously treated with trastuzumab and taxane in advanced/metastatic setting^b
- Could have clinically stable, treated brain metastases

Stratification factors

- Hormone receptor status
- Prior treatment with pertuzumab
- History of visceral disease



Primary endpoint

- PFS (BICR)

Key secondary endpoint

- OS

Secondary endpoints

- ORR (BICR and investigator)
- DOR (BICR)
- PFS (investigator)
- Safety

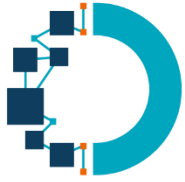
Interim analysis for PFS (data cutoff: May 21, 2021)

- Efficacy boundary for superiority: $P < 0.000204$ (based on 245 events)
- IDMC recommendation to unblind study (July 30, 2021)

Key secondary endpoint, OS: boundary for efficacy: $P < 0.000265$ (based on 86 events)



BICR, blinded independent central review; DOR, duration of response; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Ph3, phase 3; Q3W, every 3 weeks.
^aHER2 (IHC)3+ or (IHC)2+ (ISH)+ based on central confirmation. ^bProgression during or <6 months after completing adjuvant therapy involving trastuzumab and taxane



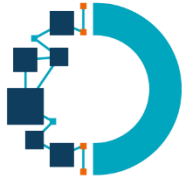
Tumeurs HER2 +++

Métastatique



Prior Therapies

	T-DXd (n = 261)	T-DM1 (n = 263)
Prior Treatment for mBC, n (%)		
No	21 (8.0)	29 (11.0)
Yes	240 (92.0)	234 (89.0)
Prior lines of therapy in the metastatic setting (includes rapid progressors as one line of treatment)^a, n (%)		
0	2 (0.8)	3 (1.1)
1	130 (49.8)	123 (46.8)
2	56 (21.5)	65 (24.7)
3	35 (13.4)	35 (13.3)
4	15 (5.7)	19 (7.2)
≥5	23 (8.8)	18 (6.8)
Prior cancer therapy^b, %		
Trastuzumab	99.6	99.6
Pertuzumab	62.1	60.1
Other anti-HER2		
Anti-HER2 TKI	16.1	13.7
Other anti-HER2 antibody or ADC	0.8	1.1



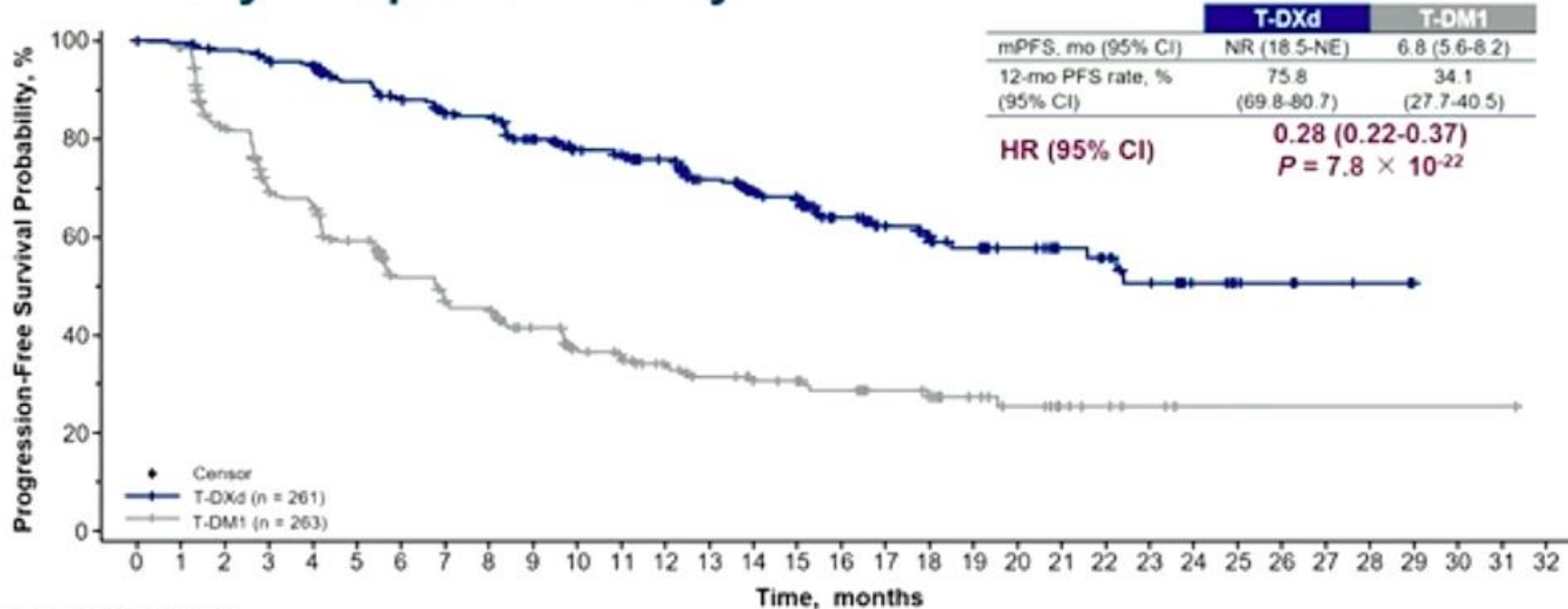
Tumeurs HER2 +++

Métastatique



DESTINY-Breast03

Primary Endpoint: PFS by BICR

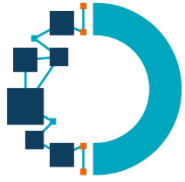


Patients Still at Risk:

T-DXd (261)	261	256	250	244	240	224	214	202	200	183	168	164	150	132	112	105	79	64	53	45	36	29	25	19	10	6	5	3	2	0		
T-DM1 (263)	263	252	200	163	155	132	108	96	93	78	65	60	51	43	37	34	29	23	21	16	12	8	6	4	1	1	1	1	1	1	1	0



Median PFS follow-up for T-DXd was 15.5 months (range, 15.1-16.6) and for T-DM1 was 13.9 months (range, 11.8-15.1)
 HR, hazard ratio; INV, investigator; mo, month; NE, not estimable; NR, not reached.



Tumeurs HER2 +++

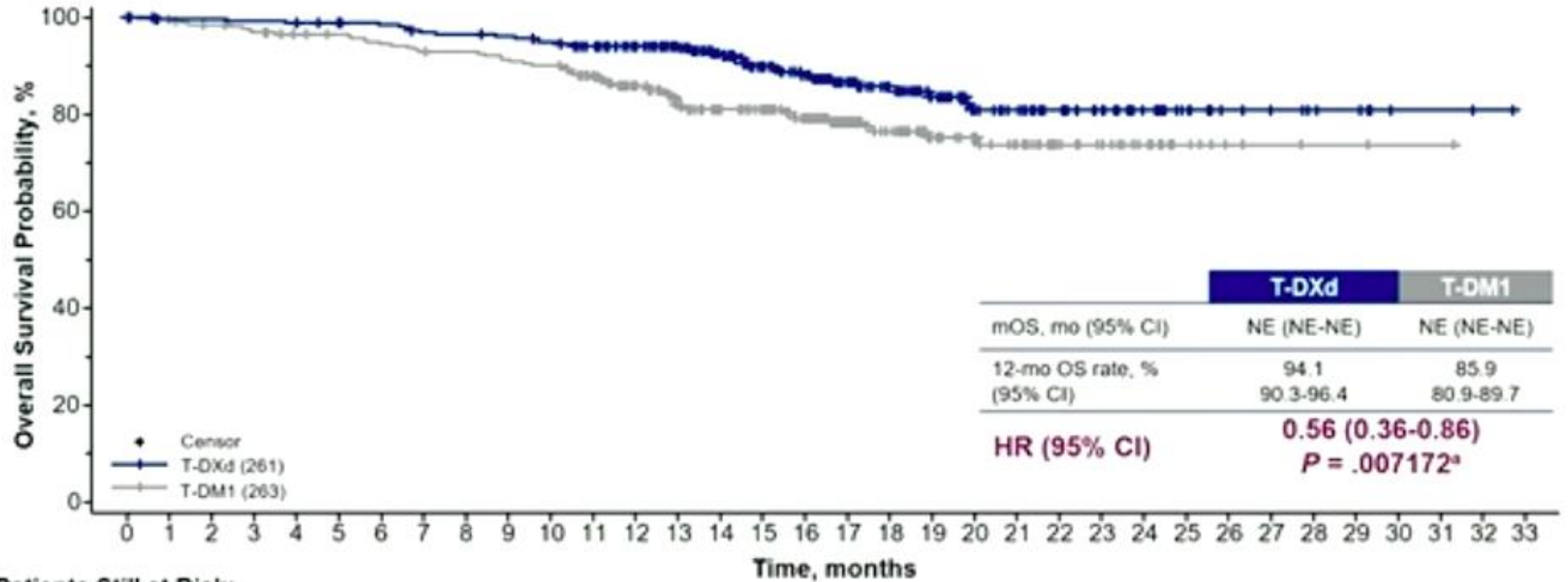
Métastatique

Non mature
P non significatif selon protocole



DESTINY-Breast03

Key Secondary Endpoint: OS

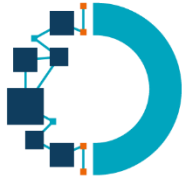


Patients Still at Risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
T-DXd (261)	261	256	256	255	254	251	249	244	243	241	237	230	218	202	180	158	133	108	86	71	56	50	42	33	24	18	11	10	7	6	2	2	1	0
T-DM1 (263)	263	258	253	248	243	241	236	232	231	227	224	210	188	165	151	140	120	91	75	58	52	44	32	27	18	11	5	4	3	3	1	1	0	

Early OS data with relatively few events (33 in the T-DXd arm, 53 in the T-DM1 arm)

*P = .007172, but does not cross pre-specified boundary of P < .000265



Tumeurs HER2 + + +

Métastatique



DESTINY-Breast03

Adverse Events of Special Interest

Adjudicated as drug-related ILD/pneumonitis*, n (%)

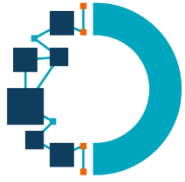
n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade
T-DXd (n = 257)	7 (2.7)	18 (7.0)	2 (0.8)	0	0	27 (10.5)
T-DM1 (n = 261)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	5 (1.9)

- There were no grade 4 or 5 adjudicated drug-related ILD/pneumonitis events observed with T-DXd

LVEF decrease, n (%)

n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade
T-DXd (n = 257)	1 (0.4) ^b	6 (2.3) ^c	0	0	0	7 (2.7)
T-DM1 (n = 261)	0	1 (0.4) ^c	0	0	0	1 (0.4)

- In the T-DXd arm, all reported adverse events of LVEF decrease were asymptomatic and no cases of cardiac failure occurred



Tumeurs HER2 +++

Métastatique

HR=0,28
Tolérance correcte

Tumeurs HER2+++ localisées

Standard of Care^a

1L

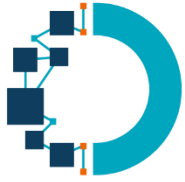
Trastuzumab + pertuzumab + taxane,
CLEOPATRA: mPFS = 18.7 months¹

2L+

T-DXd
DESTINY-Breast03: mPFS = NE (>20months?)

3L+

T-DXd
DESTINY-Breast01: mPFS = 19.4 months⁸



Tumeurs HER2 +++

Métastatique

HR=0,28

Tolérance correcte

Tumeurs HER2+++ localisées



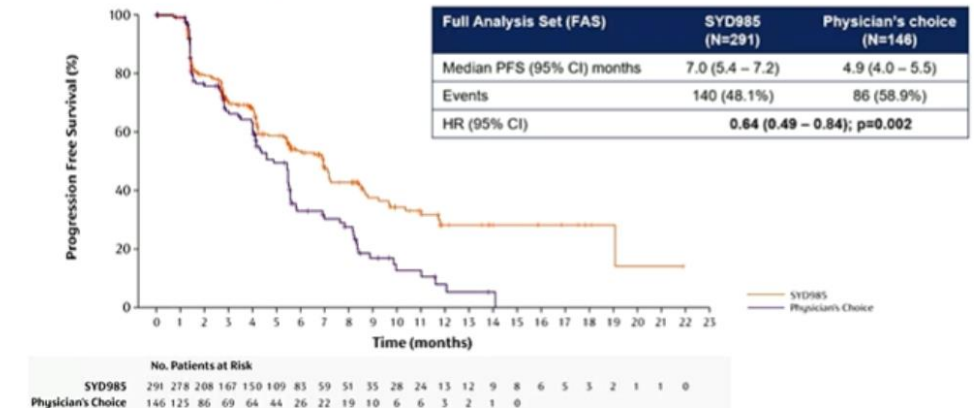
Standard of Care^a

1L Trastuzumab + pertuzumab + taxane, CLEOPATRA: mPFS = 18.7 months¹

2L+ T-DXd DESTINY-Breast03: mPFS = NE (>20months?)

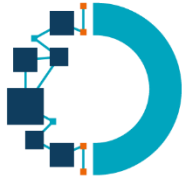
3L+ T-DXd DESTINY-Breast01: mPFS = 19.4 months⁸

TULIP – Centrally Reviewed PFS



2021 ESMO Congress
 Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer

C. Saura, J. O'Shaughnessy, P. Aftimos, E. Van den Tweel, M. Oesterholt, S. Escriva-de-Romani, N. Quenel-Tueux, T.J. Tan, J.S.J. Lim, S. Ladoire, A. Armstrong, T. Crook, A. Stradella, G. Bianchi, R. Mulder, N. Koper, N. Turner

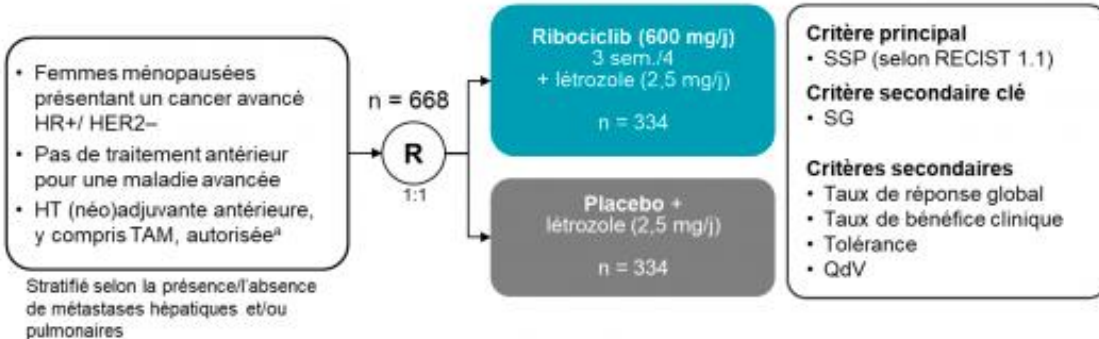


Tumeurs lumineales

Métastatique

MONALEESA-2 : schéma de l'étude

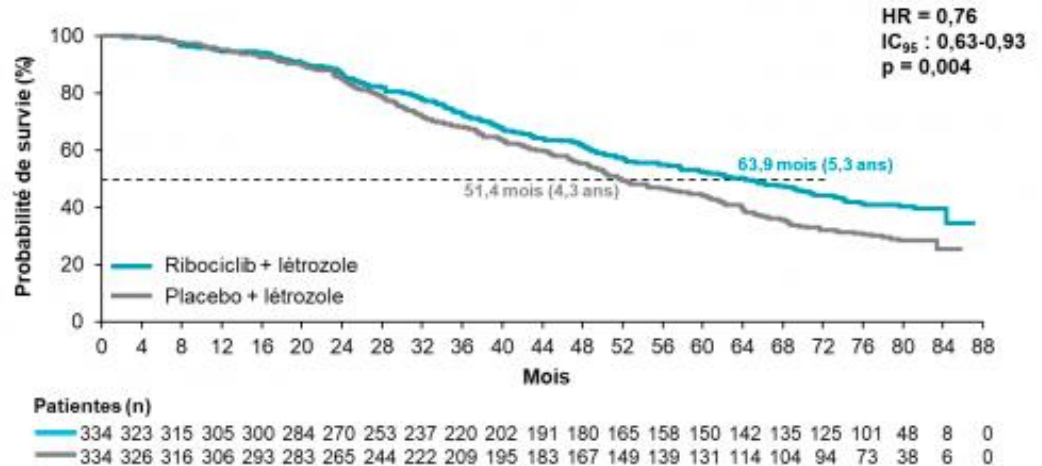
Étude de phase III, randomisée, en double aveugle



Plus de 5 ans de survie globale

MONALEESA-2 : le ribociclib a apporté un bénéfice statistiquement significatif en survie globale ML-2

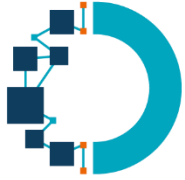
	RIB + LET	PBO + LET
Évènement/n	181/334	219/334
Médiane de SG, mois	63,9	51,4



- L'amélioration de la SG médiane était de 12,5 mois avec le ribociclib + le létrozole
- La valeur p de 0,004 a franchi la limite préspecifiée pour affirmer une efficacité supérieure

HT : hormonothérapie ; RH+ : récepteurs hormonaux positifs ; RECIST : response evaluation criteria in solid tumors ; TAM, tamoxifène.
^a Intervalle sans traitement > 12 mois entre la fin du traitement et la randomisation requis pour l'utilisation antérieure d'inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Hortobagyi GN et al., N Engl J Med 2016;375:1738-48.



Cancer du sein

Synthèse

- **Triple négatif**
 - **Néoadjuvant:** *il va falloir sélectionner*
 - intérêt du carboplatine *mais attention à la toxicité*
 - Escalade thérapeutique : carbo paclitaxel + anthra + PEMBROLIZUMAB : *Sélection des patientes / décès toxique en curatif ...*
 - **Métastatique:** combo CT + PEMBRO : *enfin le bon positionnement des IO dans le cancer du sein ? !! CPS>10 !!!*
- **HER2+++**
 - **Métastatique:** la REMONTADA du Trastuzumab deruxtecan (HR 0,28)
 - *Nouveau standard de 2^{ème} ligne en attendant la 1^{ère} et le localisé!!!*
- **Luminale:**
 - **Métastatique:** le ribociclib prouve un bénéfice en SG en 1^{ère} ligne (+AI)
 - *SG médiane de 5,3 ans*



MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr