

ACTUALITÉS DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN 2023

Jean-Yves Pierga

Département d'Oncologie Médicale
Institut Curie
Paris & Saint Cloud



Liens d'intérêt

- Advisory boards and honoraria:

Roche, Novartis, Lilly, Amgen, Daiichi Sankyo , Astra Zeneca, Pfizer, Pierre Fabre, MSD, Celltrion, Ipsen, Sandoz, Seagen, Eisai, Gilead

- Research funding (institution)

Menarini Silicon Biosystems, Roche, Servier, Sanofi

Plan

- ICI
- iCDK4/6
- ADC

Plan

- IPI: inhibiteurs de points de contrôle immunitaires
- iCDK4/6: inhibiteurs de Cycline Dépendante de Kinase 4/6
- ADC: Anticorps « Drogue » Conjugués

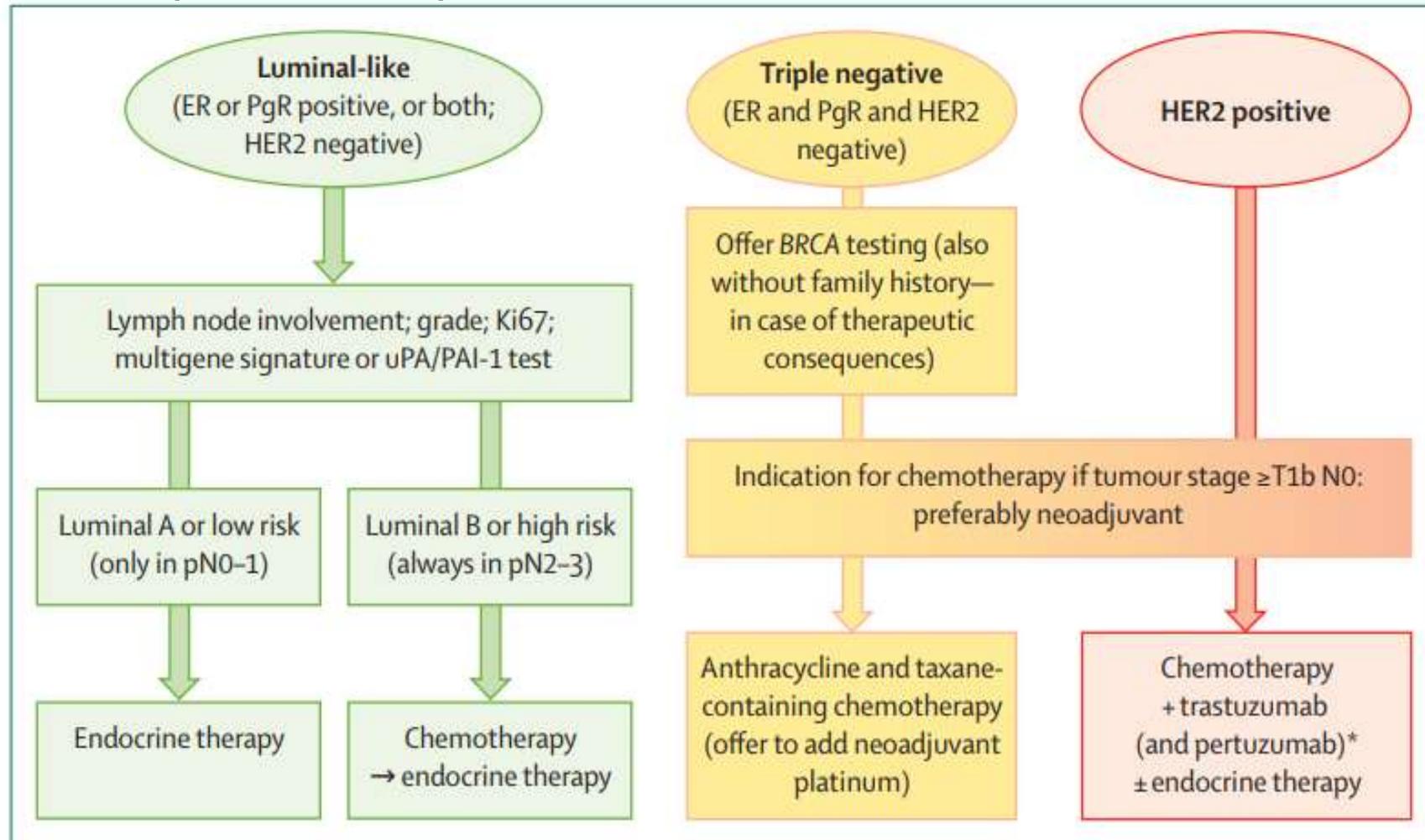
Traitement du cancer du sein selon le sous-type

70% des cas

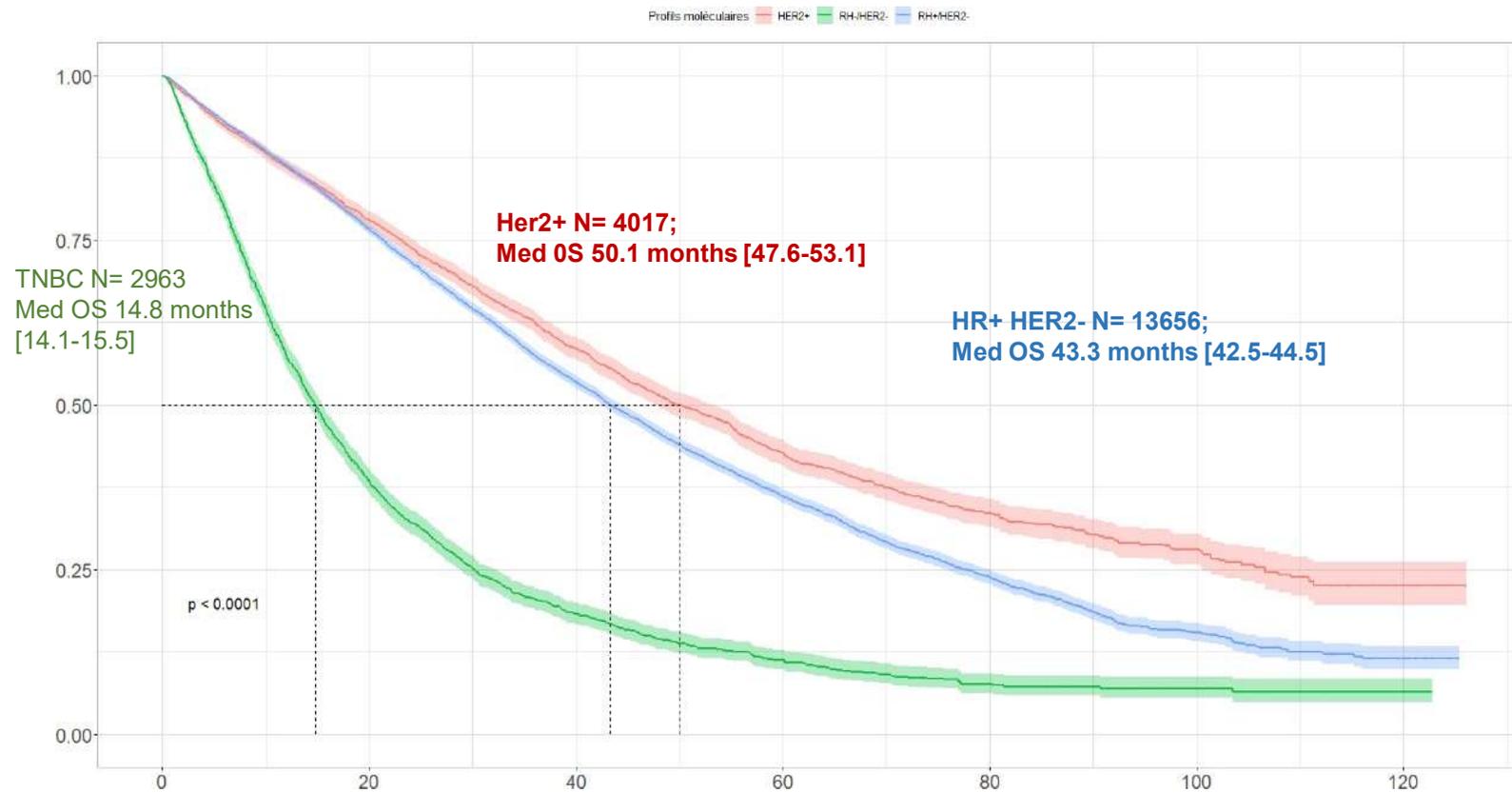
15% des cas

15% des cas

Récepteurs hormonaux positifs

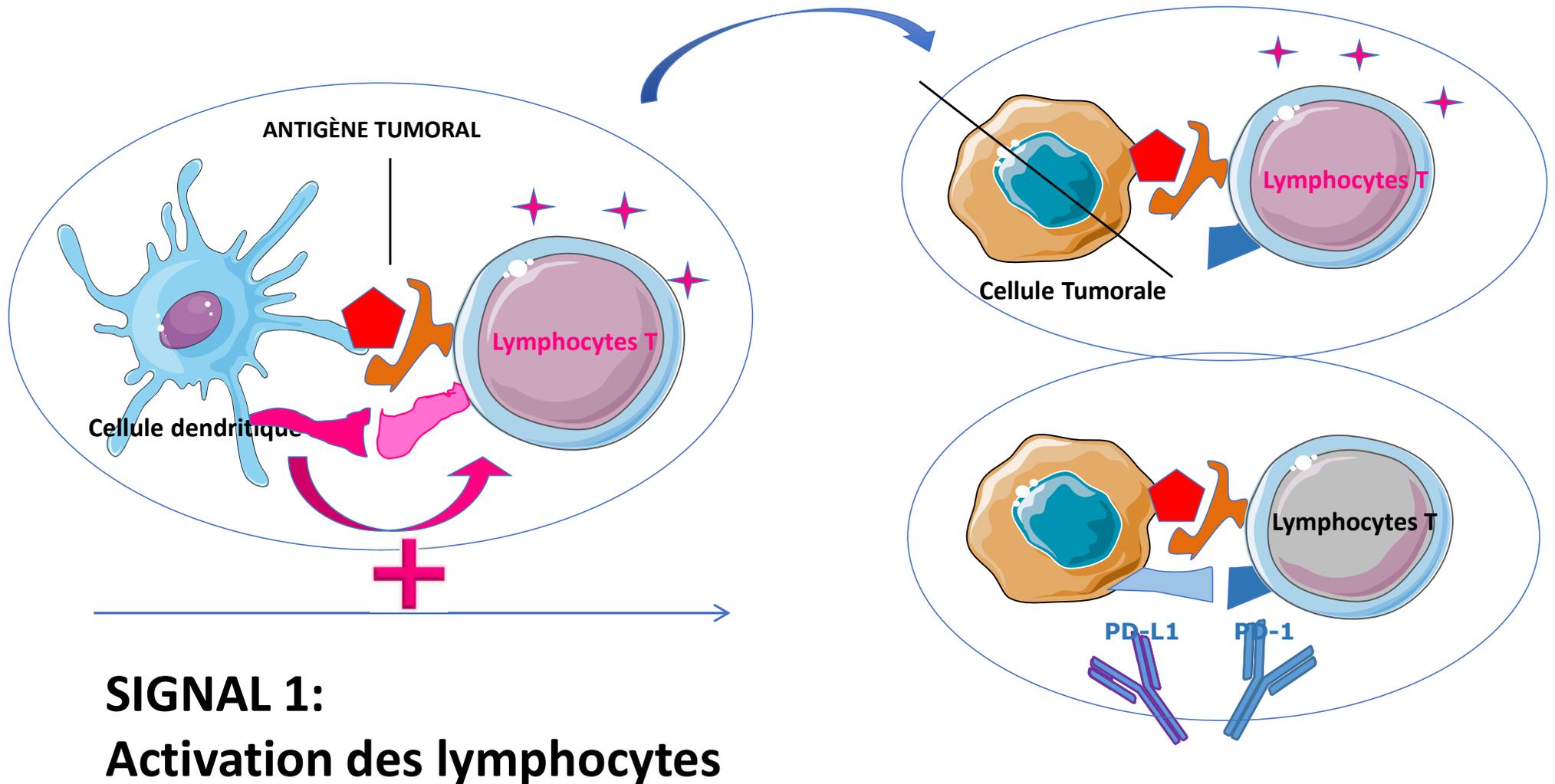


Survie globale des cancers du sein métastatiques chez 22 000 patientes dans la cohorte multicentrique ESME 2008-2016



Immune checkpoints

Les modulateurs de l'immunité

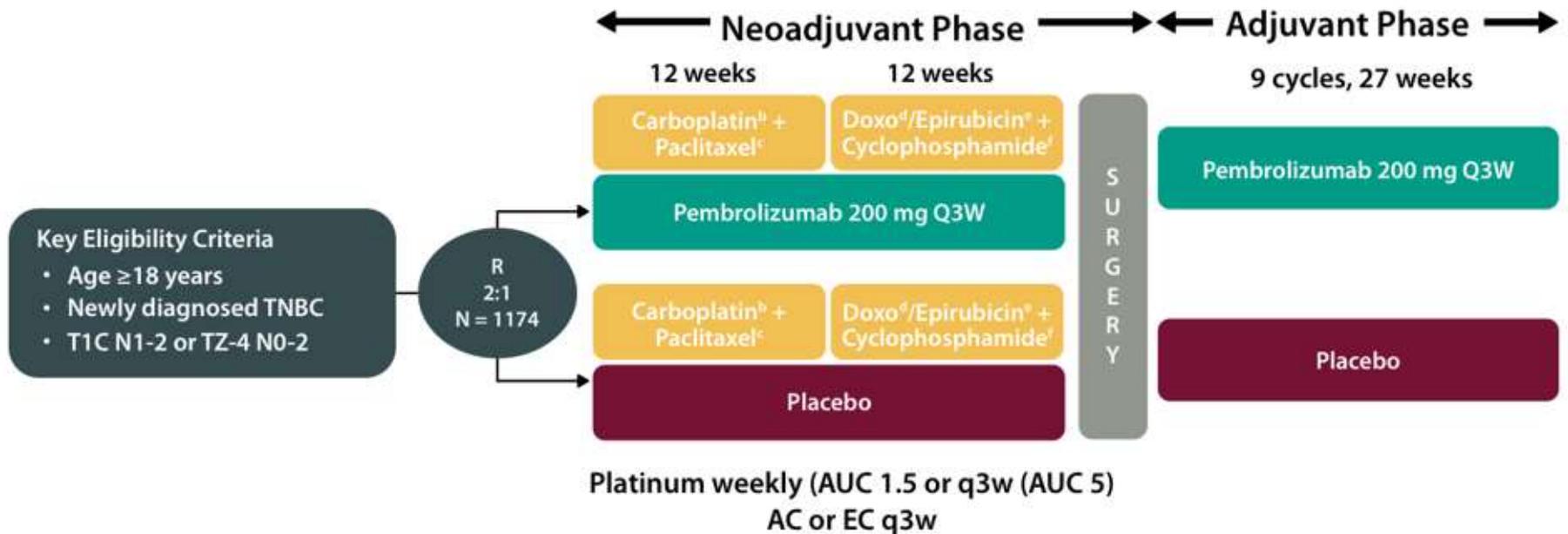


D'après Pardoll D. 2012

Action des anti-PD-1 and PD-L1

Immunothérapie en néoadjuvant Cancer du sein triple négatif

KEYNOTE-522 : Schéma de l'étude



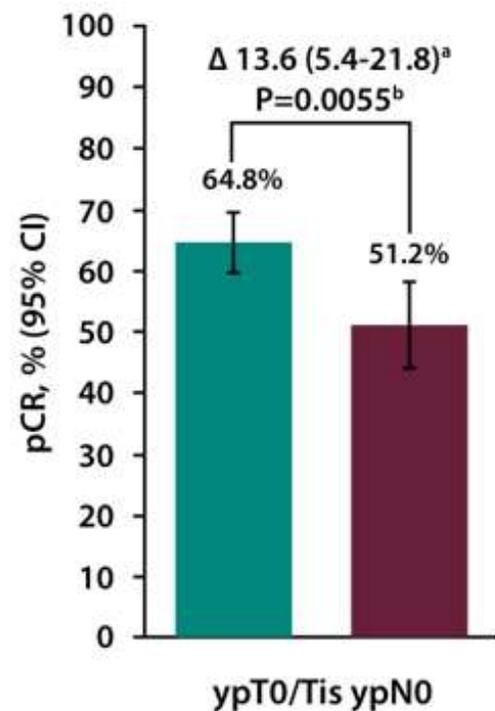
Dual primary endpoints: pCR and EFS

Prior analyses - significant improvement in pCR, no significant improvement EFS

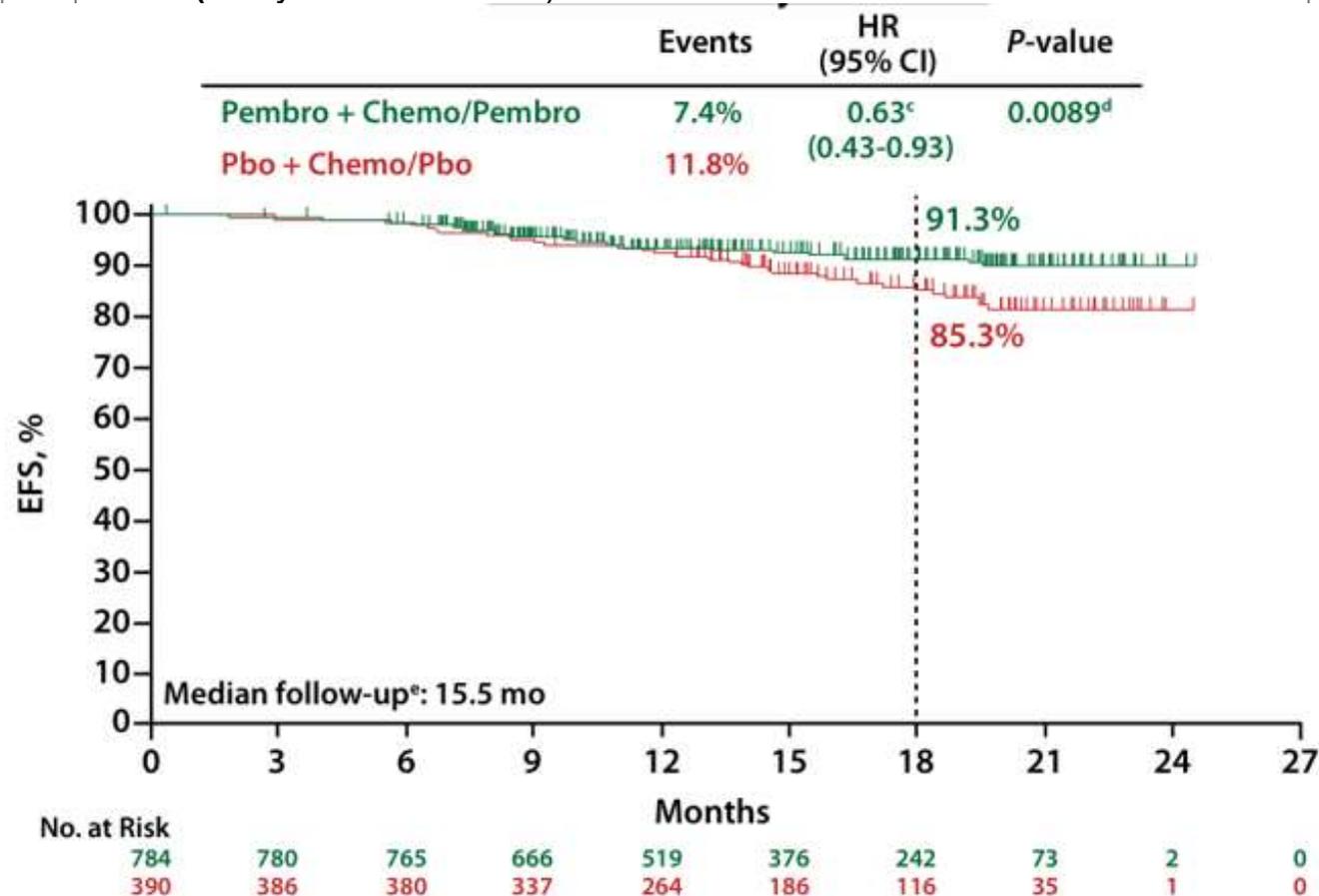
KEYNOTE-522 : Analyses antérieures

Taux de pCR à AI1 (Analyse Intermédiaire)

Pembro + Chemo/Pembro (N=401)
Pbo + Chemo/Pbo (N=201)



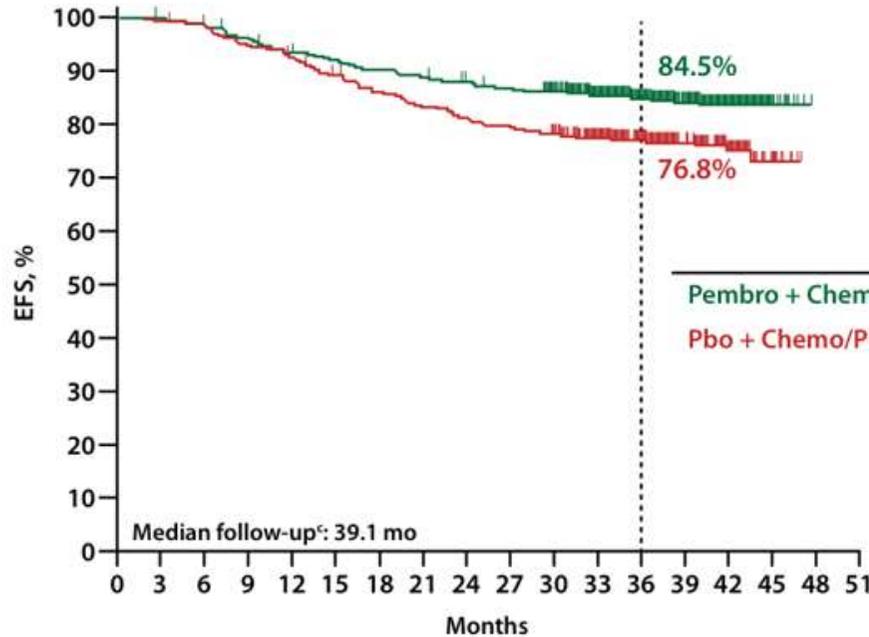
Survie sans événement à AI2 (Analyse Intermédiaire)



KEYNOTE-522 : Survie Sans Evénement à l'analyse finale (IA4)

Survie sans récurrence

Statistically Significant and Clinically Meaningful EFS at IA4



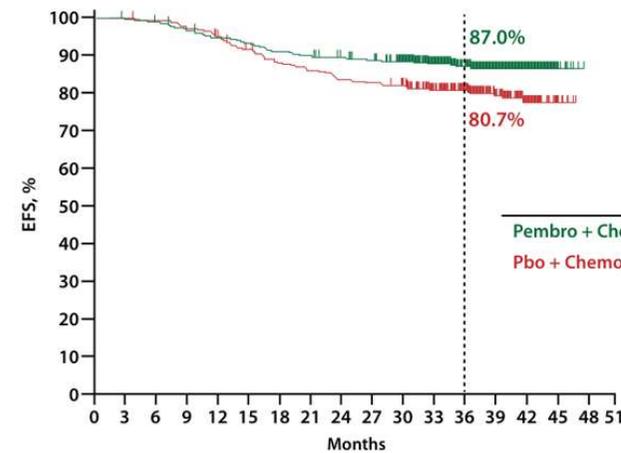
	Events	HR (95% CI)	P-value
Pembro + Chemo/Pembro	15.7%	0.63 ^a (0.48-0.82)	0.00031 ^b
Pbo + Chemo/Pbo	23.8%		

No. at Risk

Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + Chemo/Pembro	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Pbo + Chemo/Pbo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

Survie sans métastase

Distant Progression- or Distant Recurrence-Free Survival

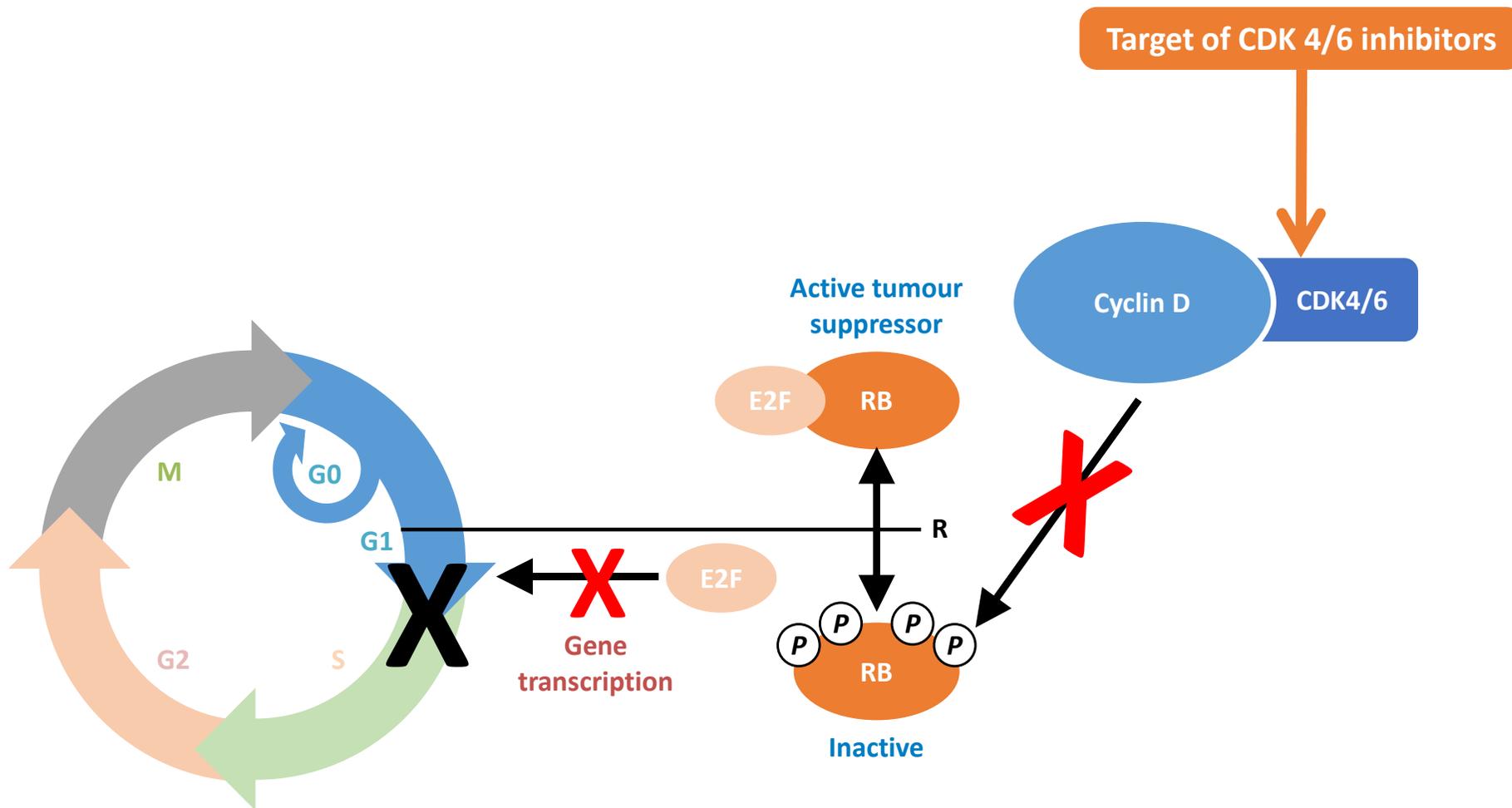


	Events	HR (95% CI)
Pembro + Chemo/Pembro	12.8%	0.61 ^a (0.46-0.82)
Pbo + Chemo/Pbo	20.3%	

No. at Risk

Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + Chemo/Pembro	784	782	773	758	741	728	711	702	692	685	663	561	439	308	167	29	0	0
Pbo + Chemo/Pbo	390	389	387	379	367	352	337	330	321	317	312	259	202	143	84	17	0	0

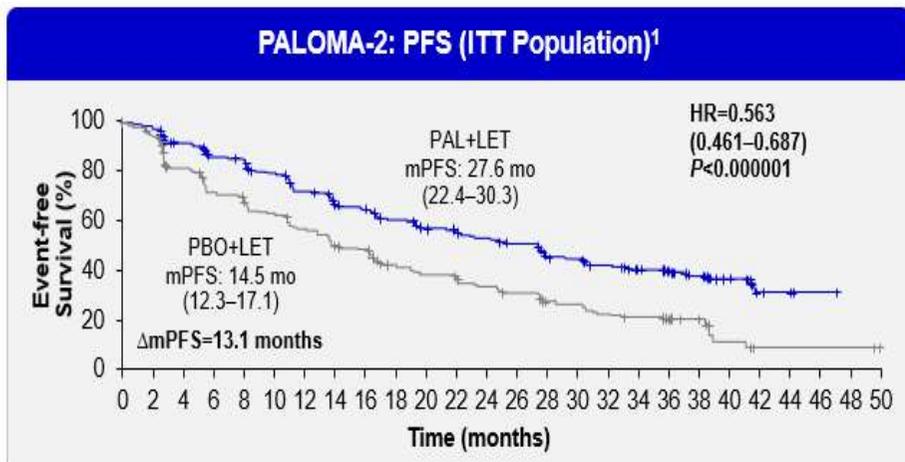
Inhibiteurs de cycline dépendantes kinases CDK 4/6



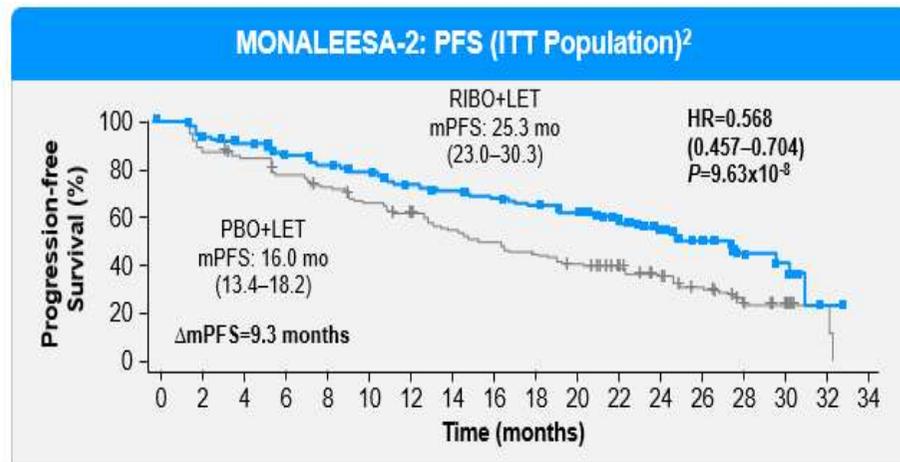
arrests the cell cycle at G1 by selective inhibition of CDK4/6

Etudes de Phase 3 avec Inhibiteurs CDK4/6 : première ligne métastatique hormonosensible

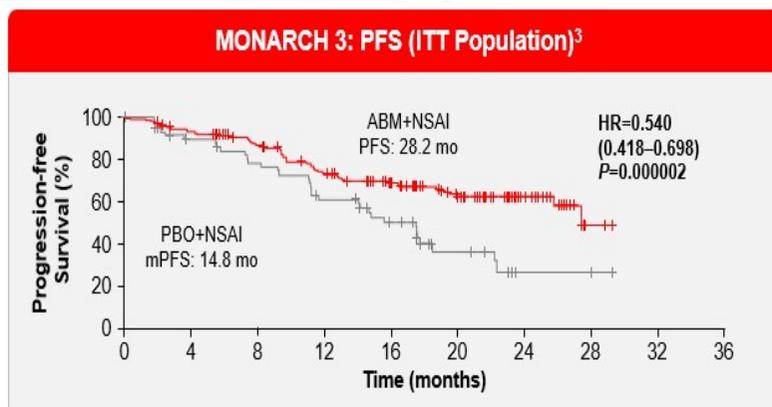
Palbociclib



Ribociclib



MONARCH 3: PFS (ITT Population)³



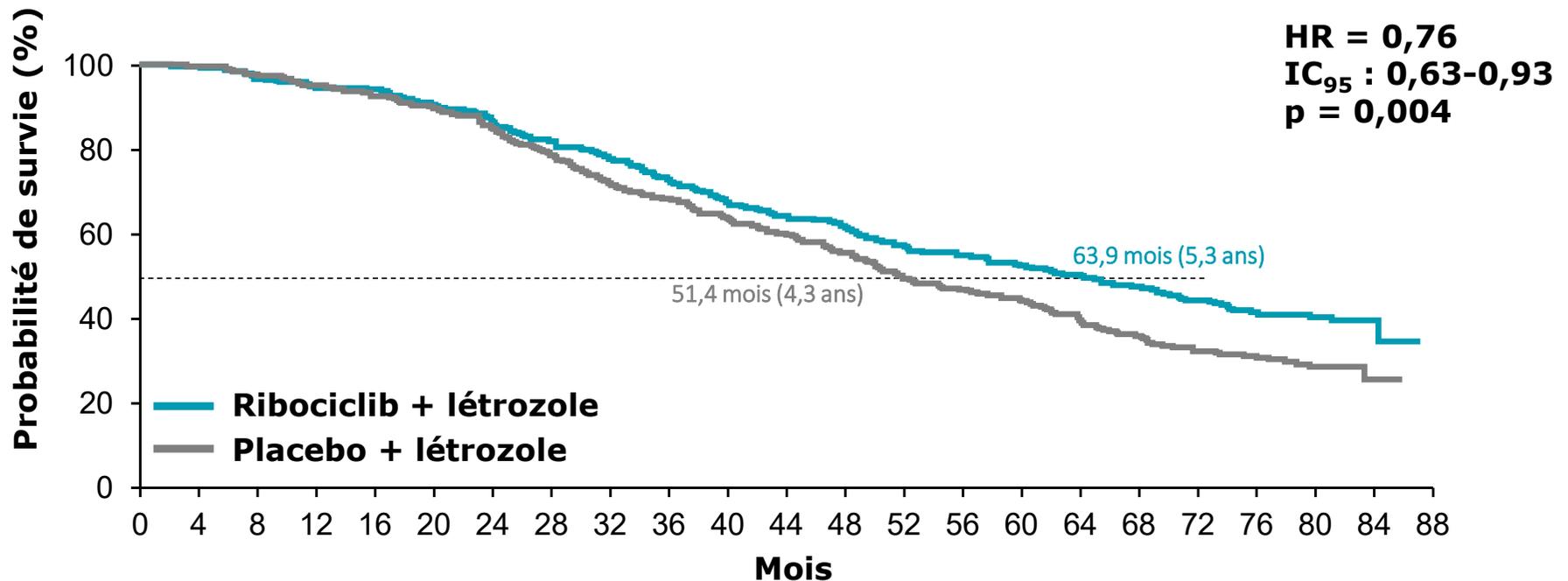
Abemaciclib

ABM=abemaciclib; AI=aromatase inhibitor; LET=letrozole; NSAI=non-steroidal aromatase inhibitor; PAL=palbociclib; PBO=placebo; RIBO=ribociclib; TAM=tamoxifen.

1. Rugo HS, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174:719-729. 2. Hortobagyi GN, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:1541-1547. 3. Johnston S, et al. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:5. 4. Tripathy D, et al. *Lancet Oncol.* 2018;19:904-915.

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

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



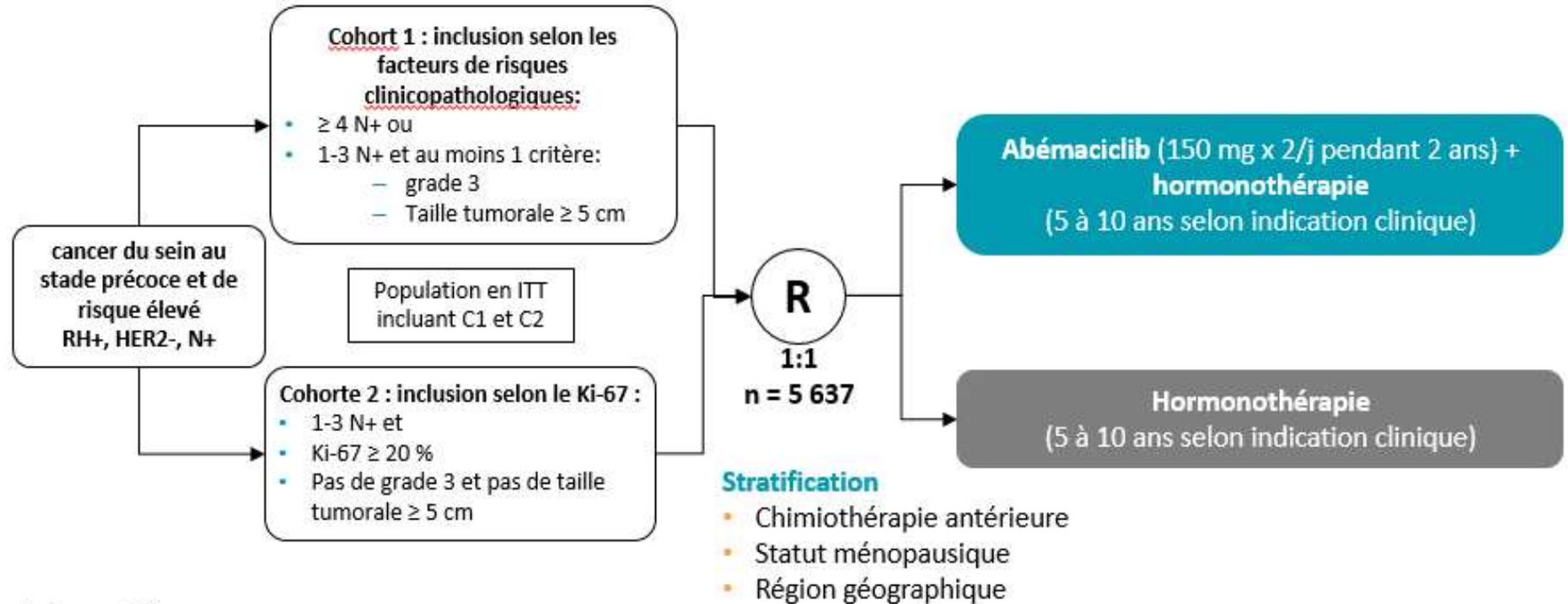
Patientes (n)

—	334	323	315	305	300	284	270	253	237	220	202	191	180	165	158	150	142	135	125	101	48	8	0
—	334	326	316	306	293	283	265	244	222	209	195	183	167	149	139	131	114	104	94	73	38	6	0

- 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

CDK en adjuvant

Schéma de l'étude monarchE



Autres critères

- Femme ou homme
- Pré-/postménopause
- Avec ou sans CT adjuvante/néoadjuvante antérieure
- Pas de métastases à distance
- Maximum de 16 mois entre la chirurgie et la randomisation et HT adjuvante ≤ 12 semaines depuis la dernière thérapie non-HT

PROs : patient reported outcomes

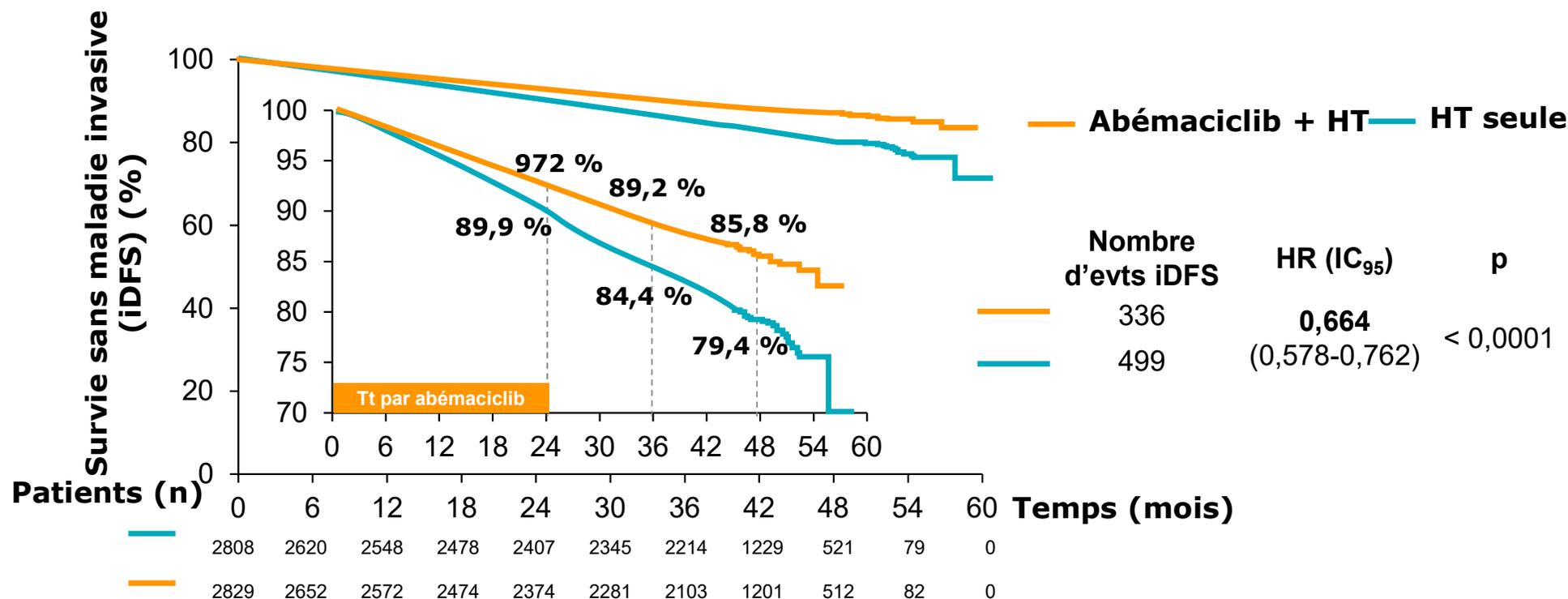
Critère principal : survie sans maladie invasive

Critères secondaires :

- survie sans maladie invasive dans la population avec indice Ki67 ≥ 20 %, survie sans récurrence à distance, survie globale, tolérance, PROs et pharmacocinétique

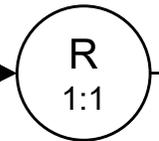
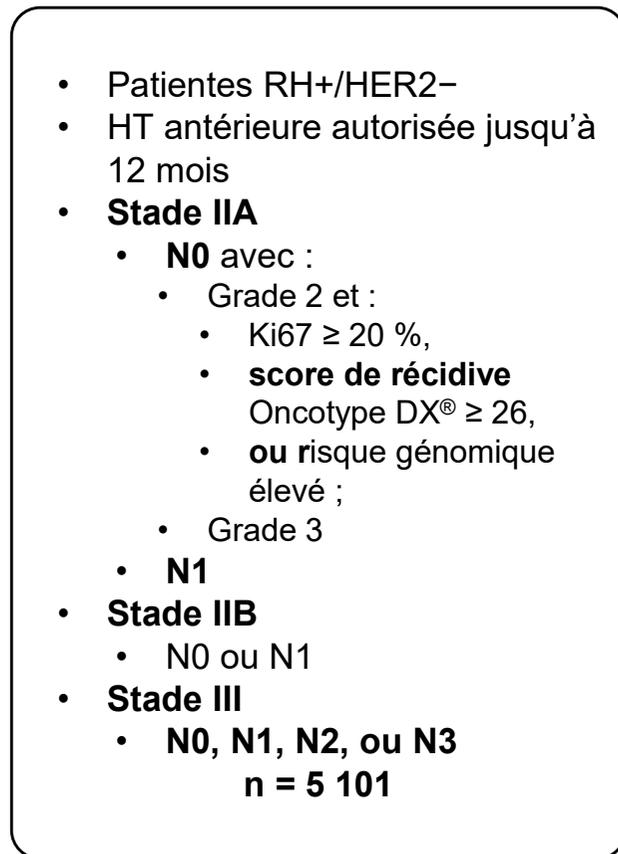
Etude MonarchE : résultats d'efficacité à 4 ans

Le bénéfice pour l'iDFS en ITT persiste au-delà de la fin du traitement par l'abémaciclib



→ Réduction du risque de 33,6 % de développer un événement iDFS avec une augmentation du bénéfice absolu sur les taux d'iDFS à 4 ans (6,4 %) par rapport aux taux d'iDFS à 2 et 3 ans (2,8 % et 4,8 % respectivement).

Étude NATALEE : schéma de l'étude



Ribociclib
400 mg/j
3 sem./4
pendant 3 ans

IANs
létrozole ou
anastrozole \geq 5 ans +
gosérelène chez les
hommes ou femmes
non ménopausées

IANs
létrozole ou
anastrozole \geq 5 ans +
gosérelène chez les
hommes ou femmes
non ménopausées

Critère principal

- Survie sans récidive invasive (SSRi)

Critères secondaires

- Survie sans récidive
- Survie sans maladie à distance
- SG
- PRO
- Sécurité et tolérance
- PK

Critères exploratoires

- Survie sans récidive locorégionale
- Expression génique et altérations dans les échantillons d'ADNtc/ARNtc de la tumeur

Stratification

Stade : II versus III

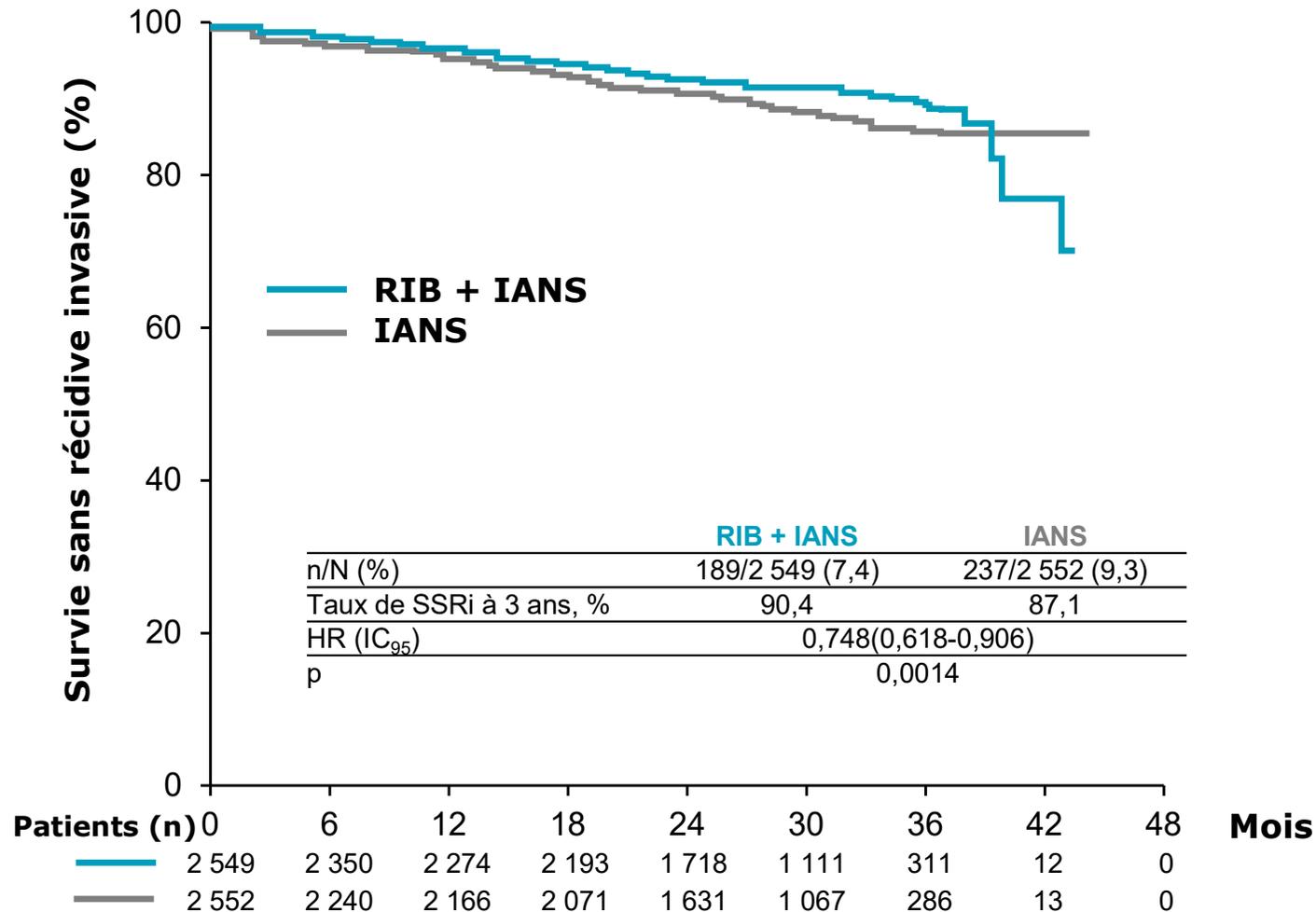
Statut ménopausique : homme et femmes non ménopausées

Chimiothérapie (néo)adjuvante antérieure : oui vs non

Localisation : Amérique du Nord/Europe de l'Ouest/Océanie versus reste du monde

IANs : inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien.

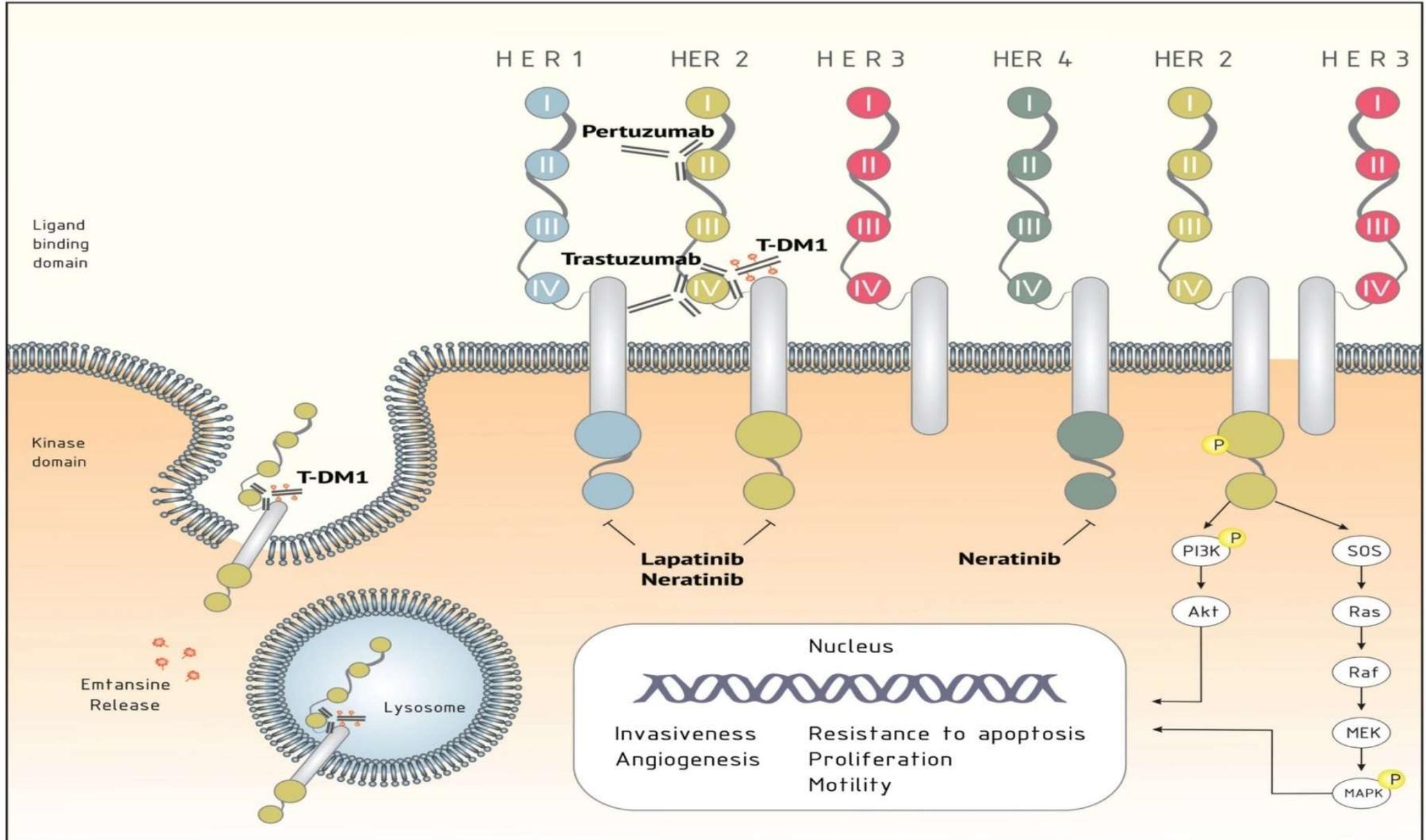
Étude NATALEE : le ribociclib a permis d'obtenir un bénéfice en survie sans récurrence invasive significatif

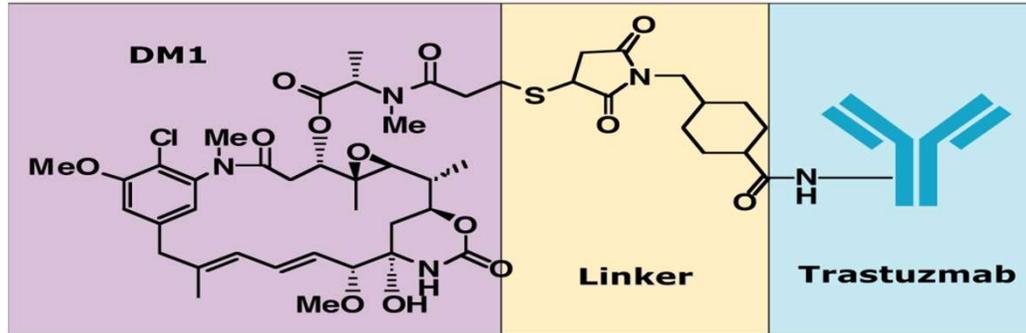


- Le suivi médian était de 27,7 mois.
- Le bénéfice absolu de la SSRi avec RIB + IANS à 3 ans était de 3,3 %.
- Le risque de maladie invasive a été réduit de 25,2 % avec RIB + IANS par rapport à IANS seul.

IANS : inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien.

Therapies for HER2-positive breast cancer





T-DM1 is an ADC

Target expression: HER2

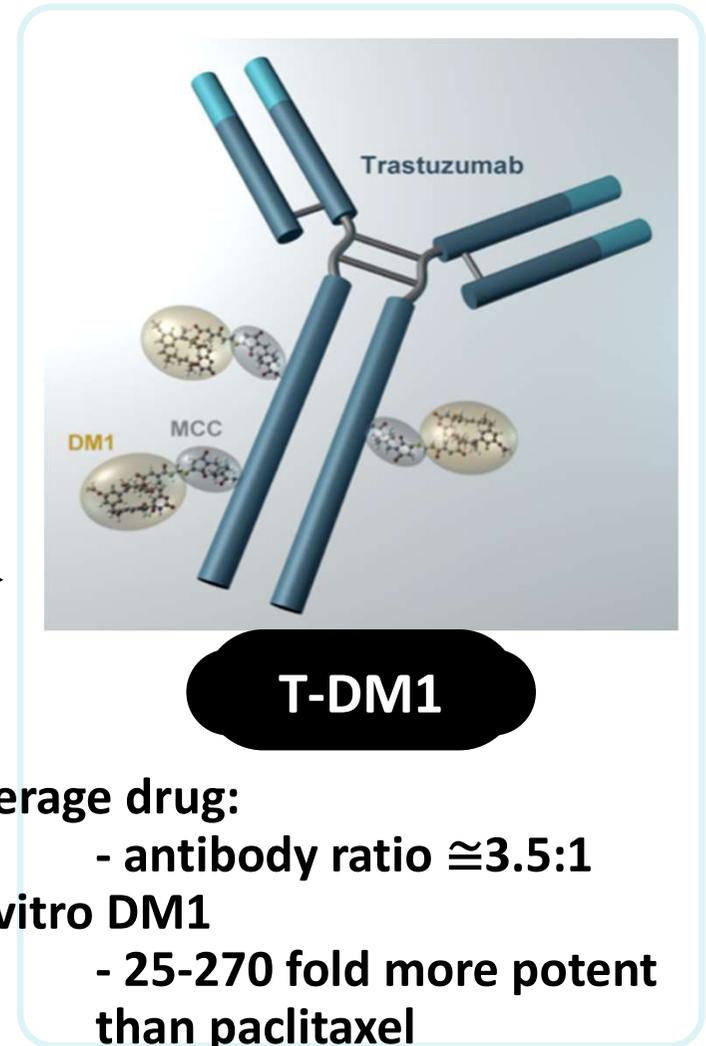
Monoclonal antibody: Trastuzumab

Cytotoxic agent: DM1

Highly potent cytotoxic agent

Linker: MCC

Systemically stable



Average drug:

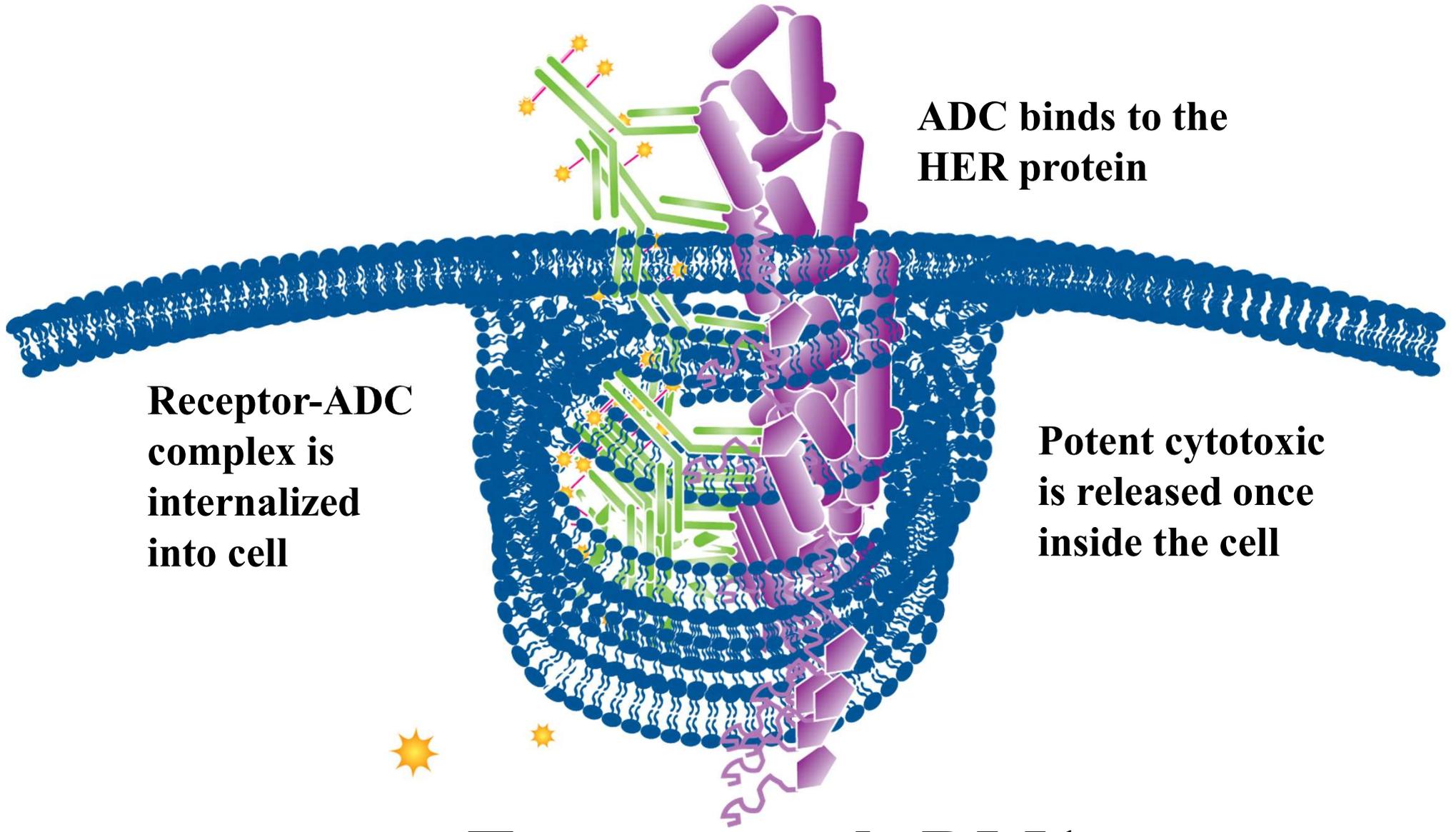
- antibody ratio $\cong 3.5:1$

In vitro DM1

- 25-270 fold more potent than paclitaxel

- 180-4000 fold more potent than doxorubicin

HER-Targeted ADCs Selectively Deliver Potent Cytotoxic to HER+ Cells



ADC binds to the HER protein

Receptor-ADC complex is internalized into cell

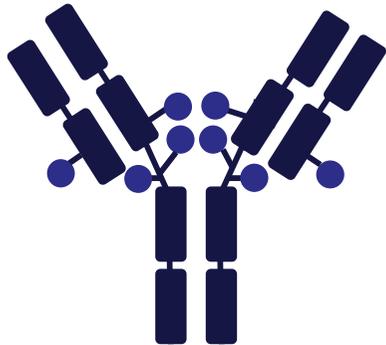
Potent cytotoxic is released once inside the cell

Trastuzumab-DM1

Etude DESTINY-Breast 03

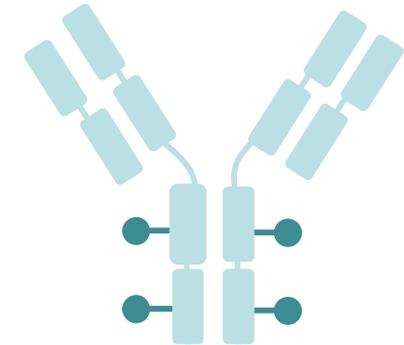
Anticorps conjugués (ADC): différences de caractéristiques entre T-DXd et T-DM1

Trastuzumab
déruxtécan
(T-DXd)¹



T-DXd ¹⁻⁴	Caractéristique ADC	T-DM1 ³⁻⁵
Inhibiteur de Topoisomerase I	Charge sur l'AcM	Anti-microtubule
8:1	Rapport Chimio/ anticorps	3,5:1
Oui	Linker clivable sélectivement par la tumeur?	Non
Oui	Démonstration d'un effet bystander antitumoral?	Non

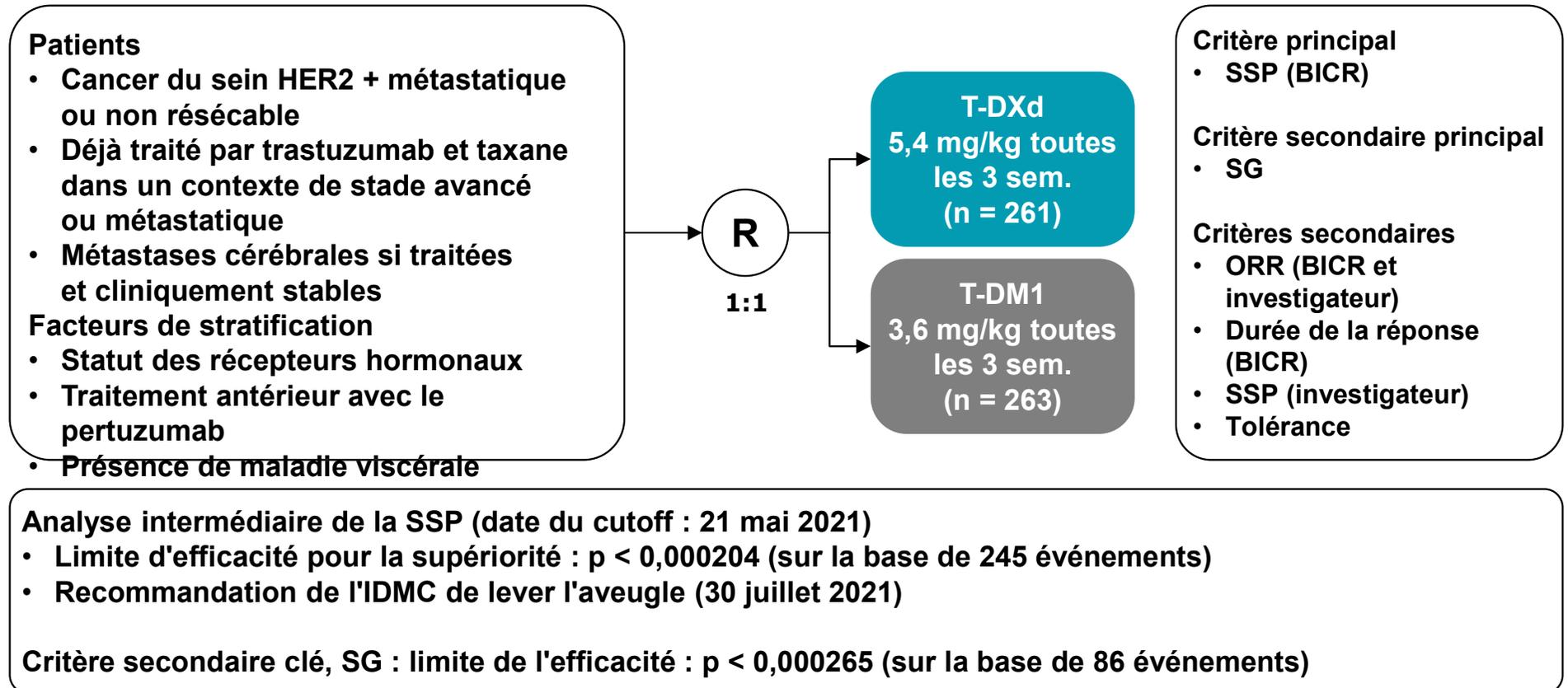
Trastuzumab
emtansine
(T-DM1)⁵



1. Nakada T et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2019 ; 67 : 173-85.
2. Ogitani Y et al. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 5097-108.
3. Trail PA et al. *Pharmacol Ther* 2018 ; 181 : 126-42.
4. Ogitani Y et al. *Cancer Sci* 2016 ; 107 : 1039-46.
5. LoRusso PM et al. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 6437-47.

DESTINY-Breast03 : schéma de l'étude

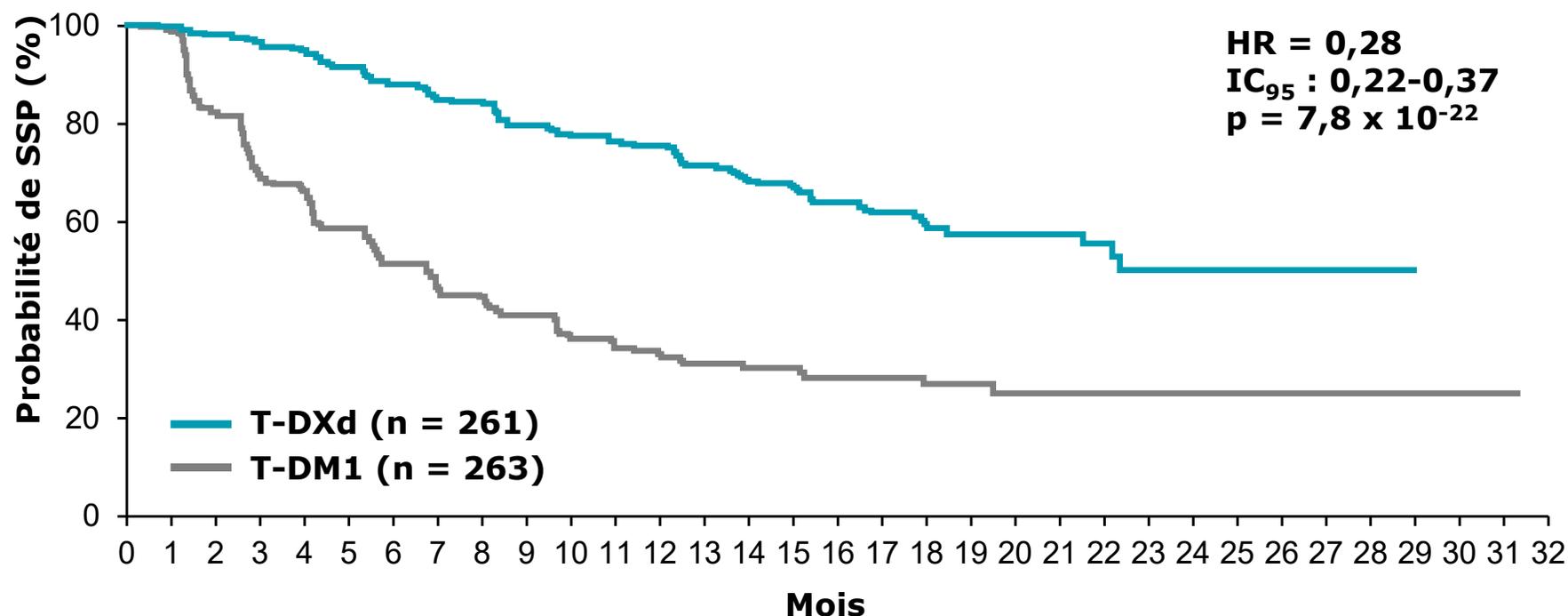
- Étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert (NCT03529110)



BICR : blinded, independent review committee ; ORR : taux de réponse global ; T-DM1 : ado-trastuzumab emtansine ; T-DXd : trastuzumab déruxtécan ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale

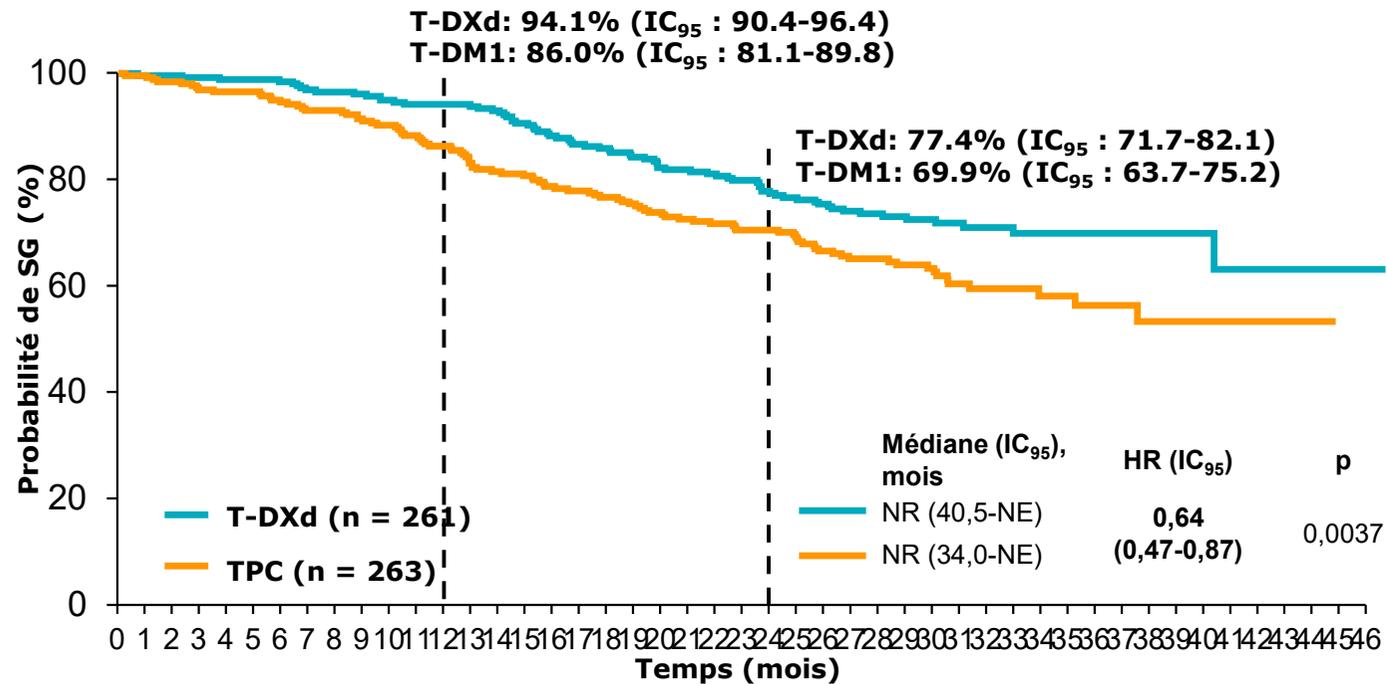
DESTINY-Breast03 : survie sans progression

	T-DXd	T-DM1
SSPm, mois (IC ₉₅)	NA (18,5-NE)	6,8 (5,6-8,2)
Taux de SSP à 12 mois, % (IC ₉₅)	75,8 (69,8-80,7)	34,1 (27,7-40,5)



BICR : blinded, independent review committee ; NA : non atteint ; NE : non estimable ; T-DM1 : ado-trastuzumab emtansine ;
T-DXd : trastuzumab déruxtécán

Critère secondaire principal : survie globale



Traitements anticancéreux en phase de post-essai :

- Bras T-DXd : 64/182 (35.2%) ont reçu T-DM1
- Bras T-DM1 : 42/243 (17.3%) ont reçu T-DXd

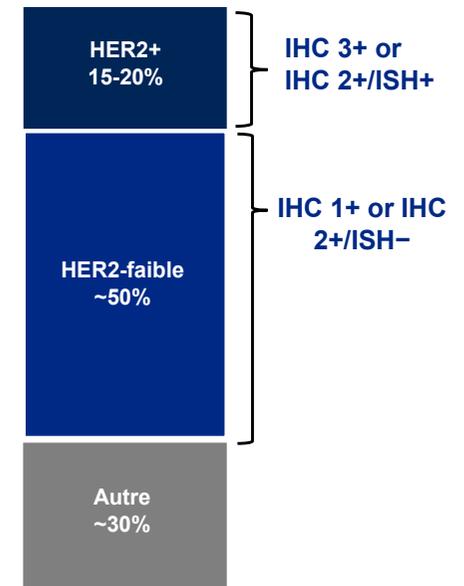
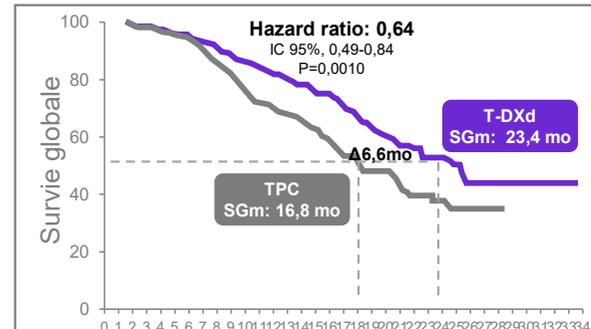
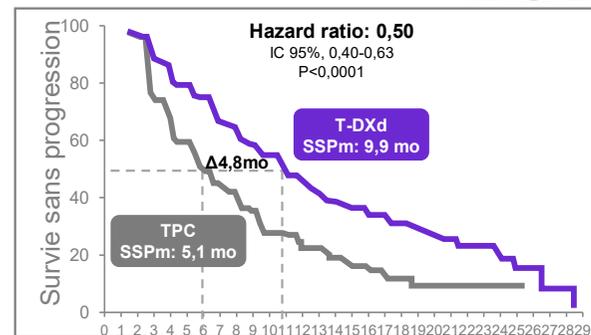
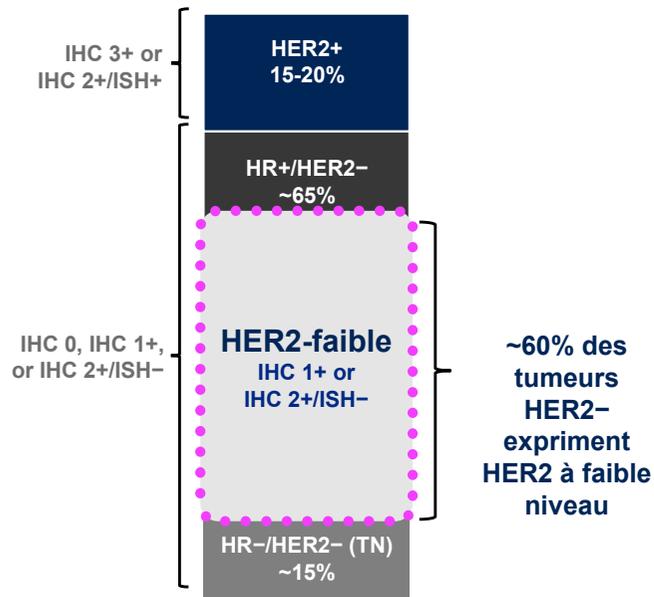
DESTINY-Breast04 :

Gain d'efficacité sans précédent pour les patientes avec cancer du sein avancé HER-2 faible

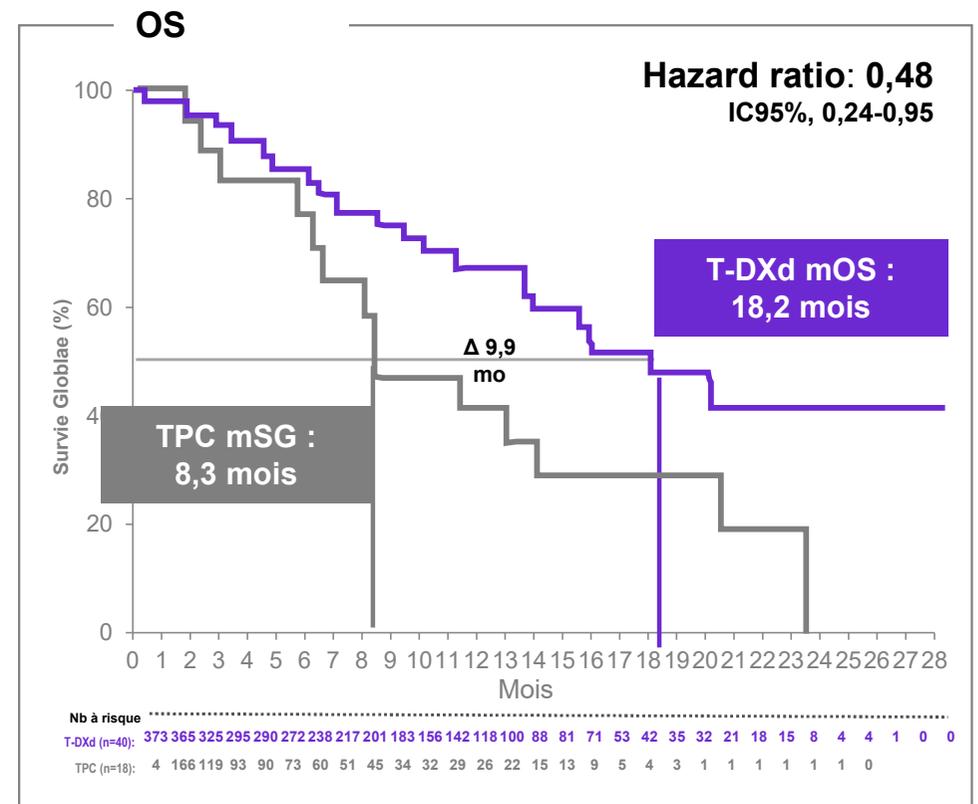
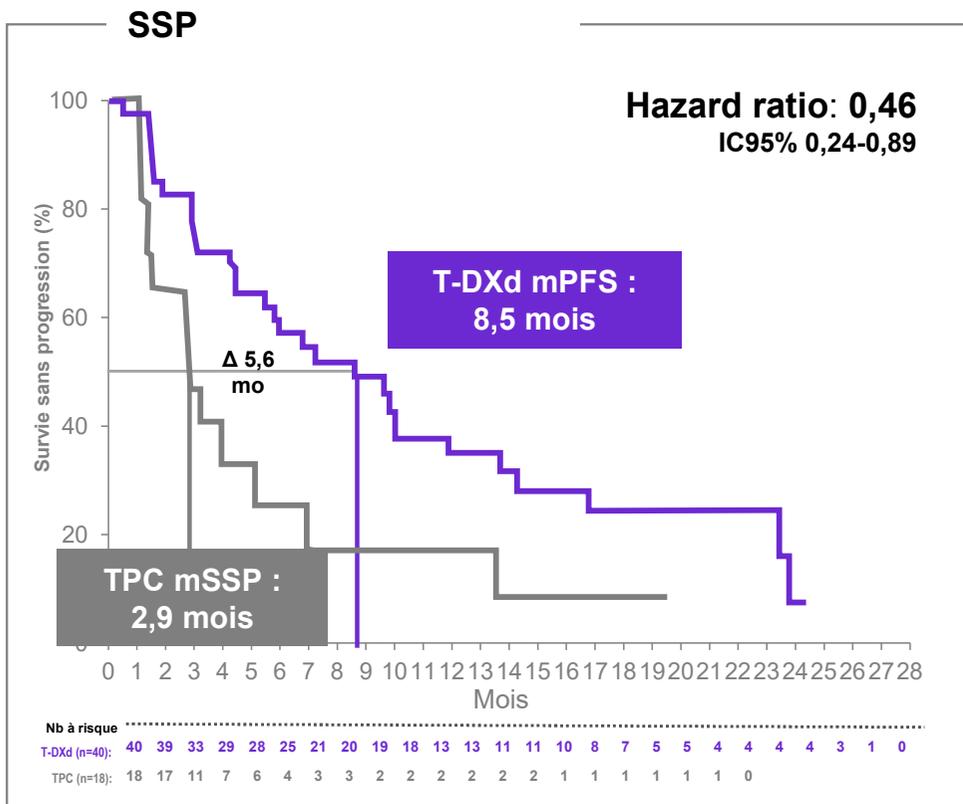
Paradigme actuel^{1,2}
Le statut HER2 est binaire

Redéfinition du paradigme HER2

Le statut HER2 faible ouvre la voie à la prescription de T-DXd



SSP chez les patients RH- (Analyse exploratoire)



Sacituzumab govitécan : un nouvel anticorps conjugué dirigé contre Trop-2

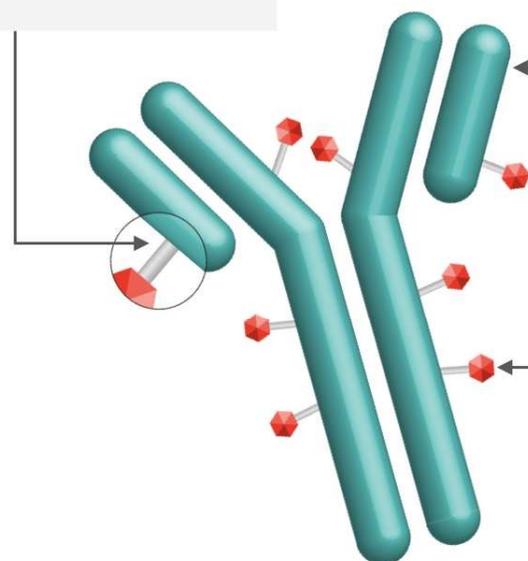
- Trop-2 (*Trophoblast cell-surface antigen-2*) est un antigène membranaire exprimé dans tous les sous-types de cancers du sein et associé à un mauvais pronostic^{1,2} (*croissance, survie cellulaire*)
- SG se distingue par³⁻⁶
 - Spécificité élevée pour Trop-2
 - Rapport cytotoxique/anticorps élevé (7.6:1)
 - Internalisation et clivage enzymatique par la cellule tumorale non requis pour la libération du SN-38 de l'anticorps
 - **L'hydrolyse libère également le cytotoxique SN-38 de manière extracellulaire dans le micro-environnement de la tumeur, créant ainsi un effet *bystander***
- Autorisation accélérée par la FDA dans le TNBC métastatique⁷

Linker pour SN-38

- Liaison hydrolysable
- Un rapport cytotoxique/anticorps élevé (7.6:1)⁶

Anticorps anti-Trop-2 humanisé

- Dirigé contre Trop-2, un antigène épithélial exprimé sur de nombreux cancers solides

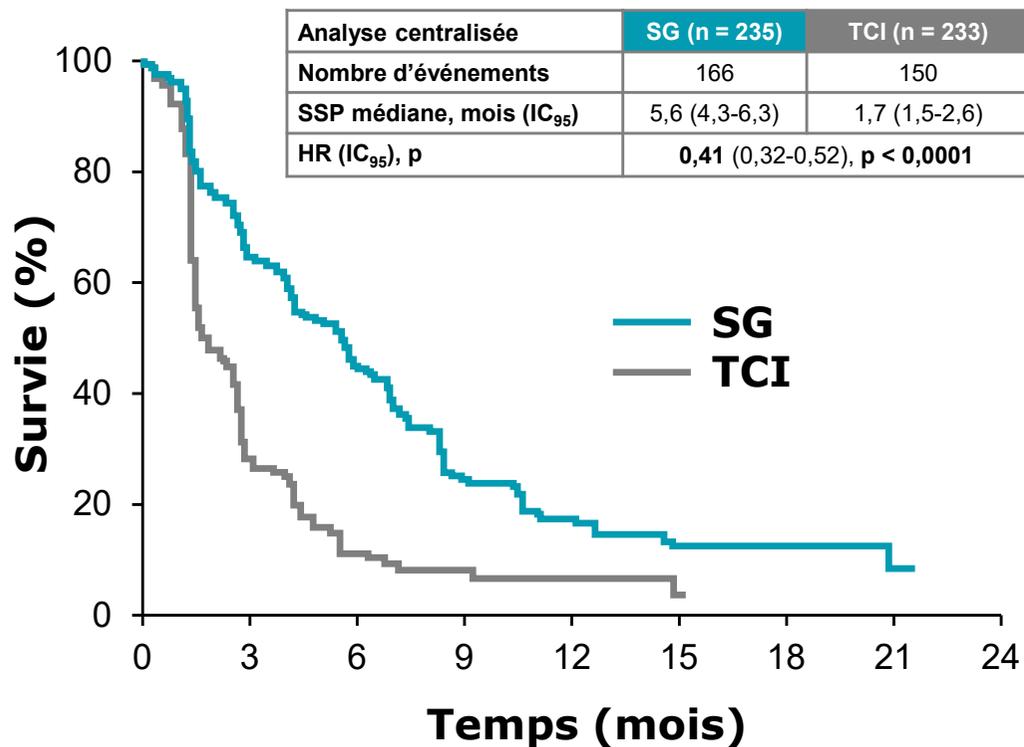


Chimiothérapie SN-38 (inh topo iso 1)

- SN-38, métabolite actif de l'irinotécan
- 1 000 × plus actif

Survie sans progression et survie globale dans la population sans métastases cérébrales

Survie sans progression

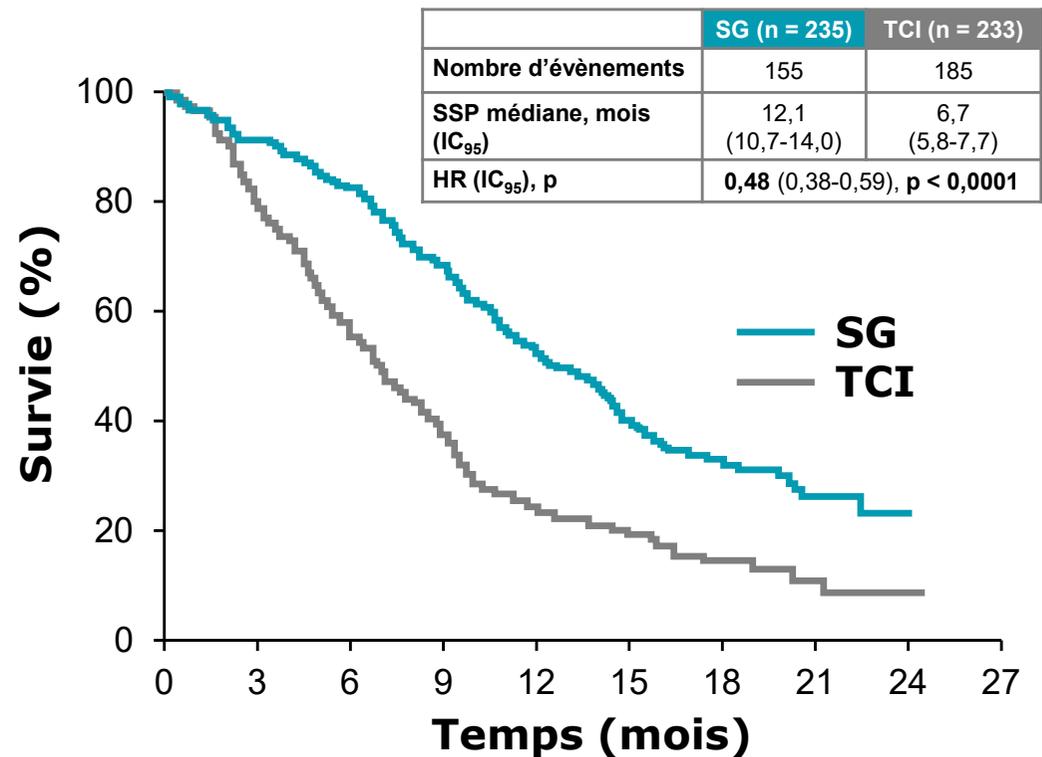


Critère principal : SSP selon une évaluation centralisée indépendante dans la population sans métastases cérébrales, tel que prédéfini dans le protocole de l'étude

Critère secondaire : SSP dans l'ensemble de la population (avec ou sans métastases cérébrales). Le bénéfice en SSP était cohérent (HR = 0.43, IC : 0.35-0.54, p < 0.0001).

SG : sacituzumab govitecan ; TCI : traitement au choix de l'investigateur

Survie globale



SG : sacituzumab govitecan ; TCI : traitement au choix de l'investigateur

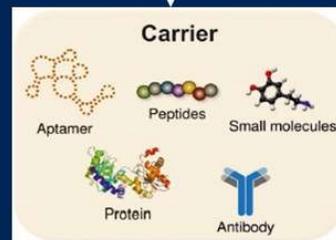
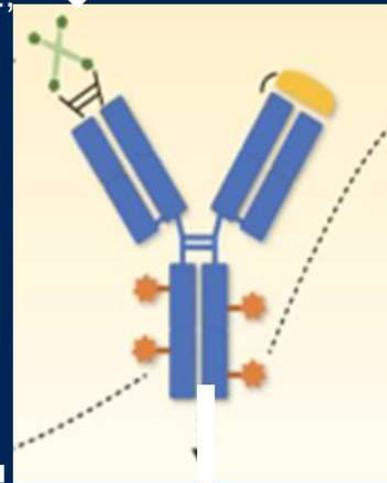
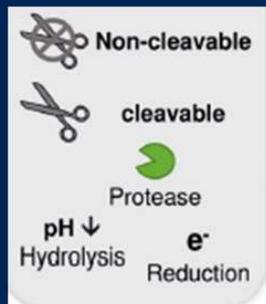
Future Ligand Drug Conjugates

Target Antigens

- **New Targets:** tumor associated ag, TME, dead tumor cells
- Masking technologies: Probody therapeutics, SAFEbody

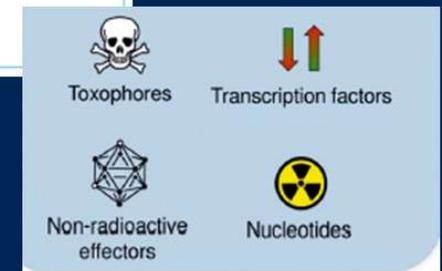
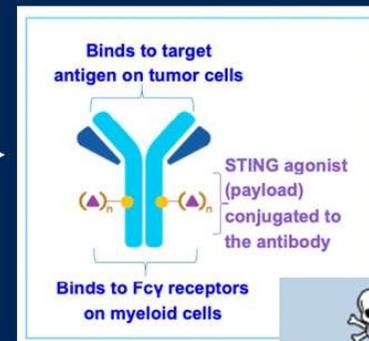
Linker technology

- increased stability
- site-specific conjugation



New Payloads

- non-microtubule agents
- immune modulators
- targeted therapies (MEK inhibitors)
- radionucleotides
- Increased DAR



Hoppenz P (2020) Peptide-Drug Conjugates and Their Targets in Advanced Cancer Therapies. Front. Chem. 8:571.

Conclusion

Nouveaux standards de traitement dans le cadre d'accès précoce (AP1&2)

Immunothérapie en néoadjuvant pour les cancers triple négatifs

Inhibiteurs de PARP en cas de mutation BRCA&12 en adjuvant

Anticorps conjugués dans les HER2+, Triple négatif et HER2 faible

Essais en néoadjuvant et adjuvant en cours