

# **Les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques :**

- Thérapies ciblées**
- Hormonothérapies**

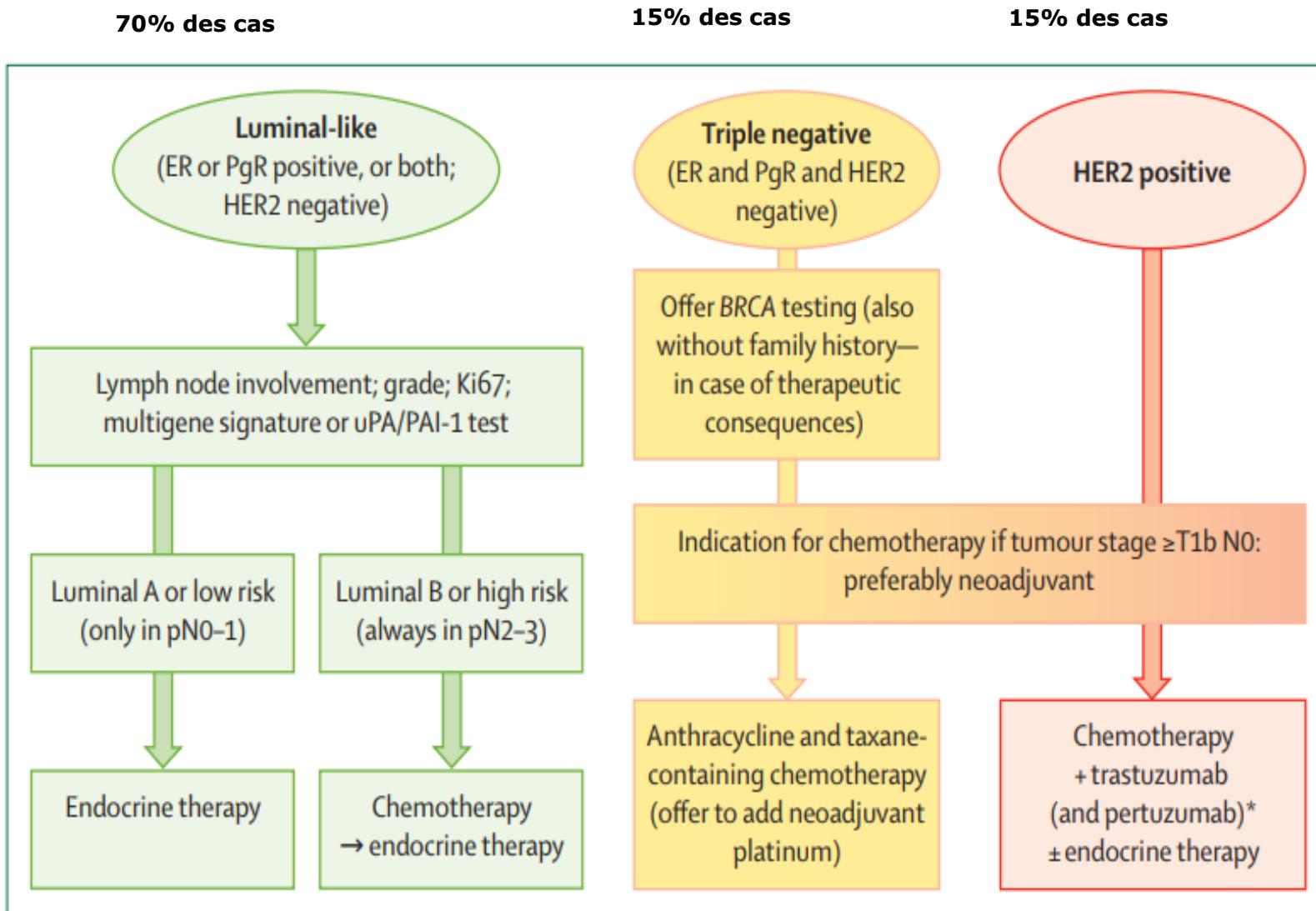
## ***Application dans le cancer du sein***

**Jean-Yves Pierga**

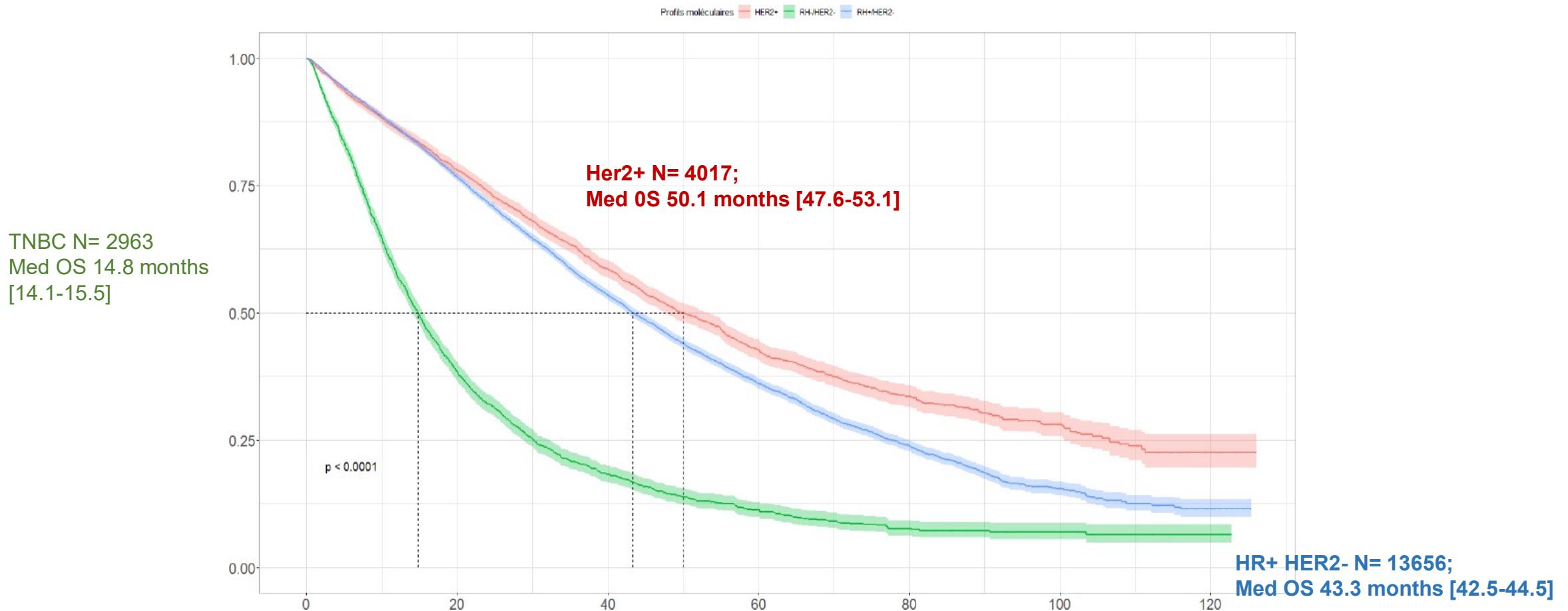
**Medical Oncology Department & Circulating  
Biomarkers Lab, SIRIC, Institut Curie, Paris France**



# Traitements du cancer du sein selon le sous-type



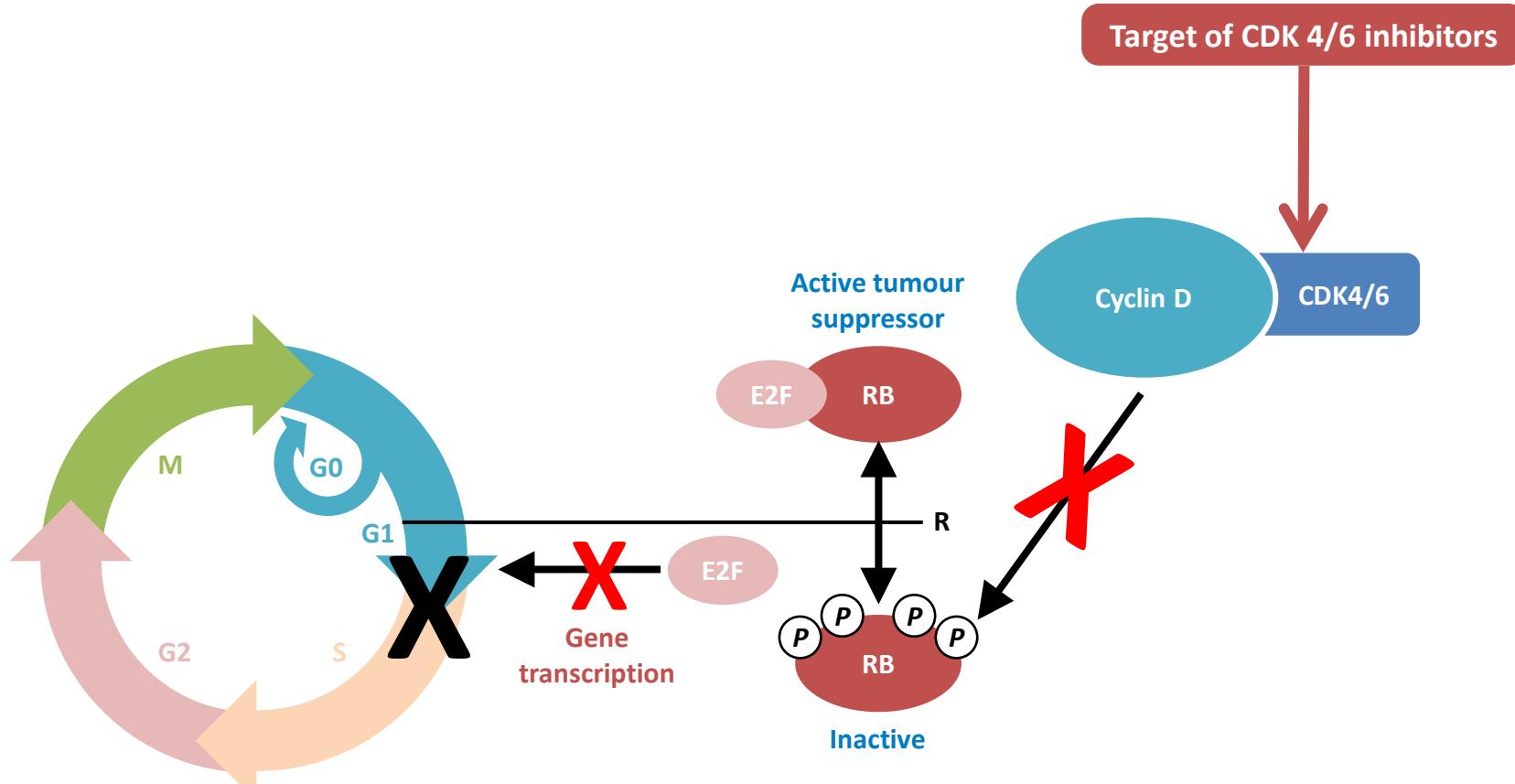
# Contemporary Outcomes of Metastatic Breast Cancer Among 22,000 Women From the Multicentre ESME Cohort 2008-2016



# Plan

- Cancer du sein RH+
  - Inhibiteur de CDK
  - Inhibiteur de PIK3CA, mTOR
  - Nouveaux SERD
- Cancer du sein HER2+
  - Nouveaux ADC
  - Nouveaux TKI
- Cancer du sein triple négatif
  - ADC
  - Immunothérapie
- Inhibiteur de PARP

# Inhibiteurs de cycline dépendantes kinases CDK 4/6



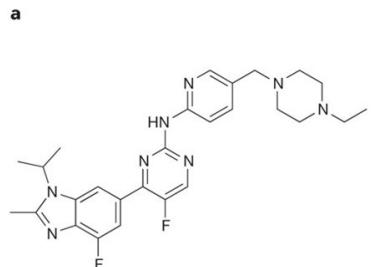
arrests the cell cycle at G<sub>1</sub> by selective inhibition of CDK4/6

# Inhibiteurs de CDK4/6

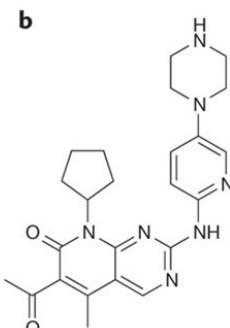
► Pan inhibiteurs non spécifiques et toxiques → arrêt du développement

► Inhibiteurs spécifiques CDK4/6 :

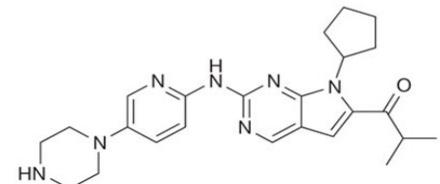
- Abémaciclib, Palbociclib, Ribociclib



Abémaciclib



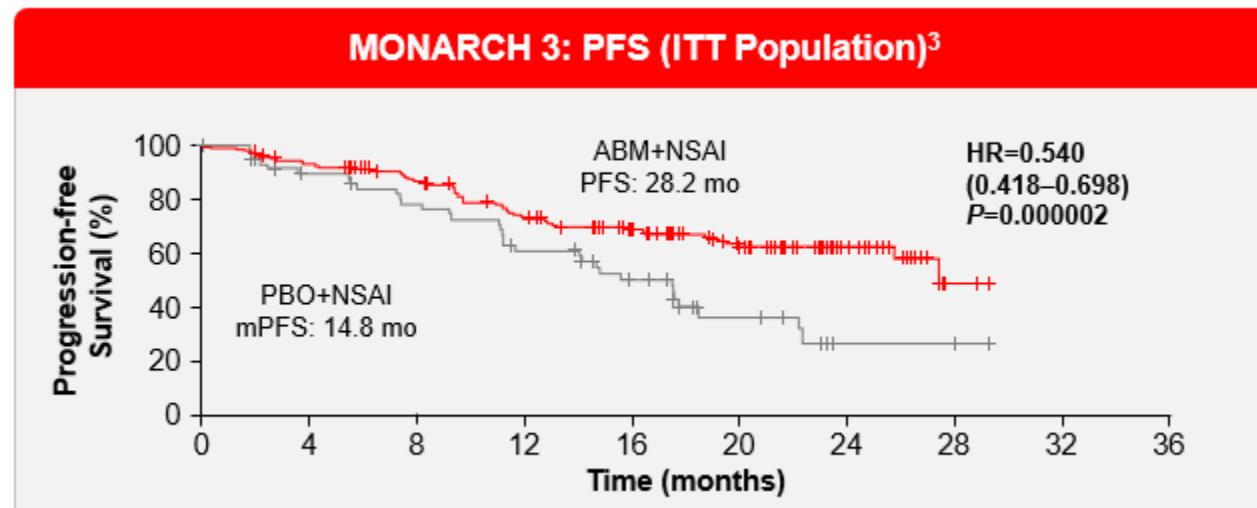
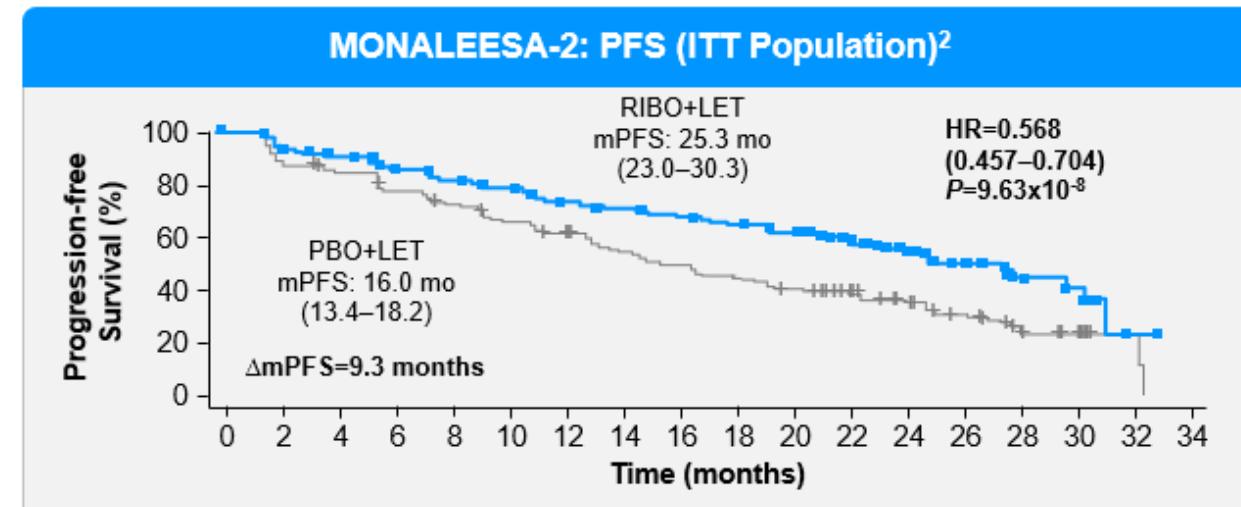
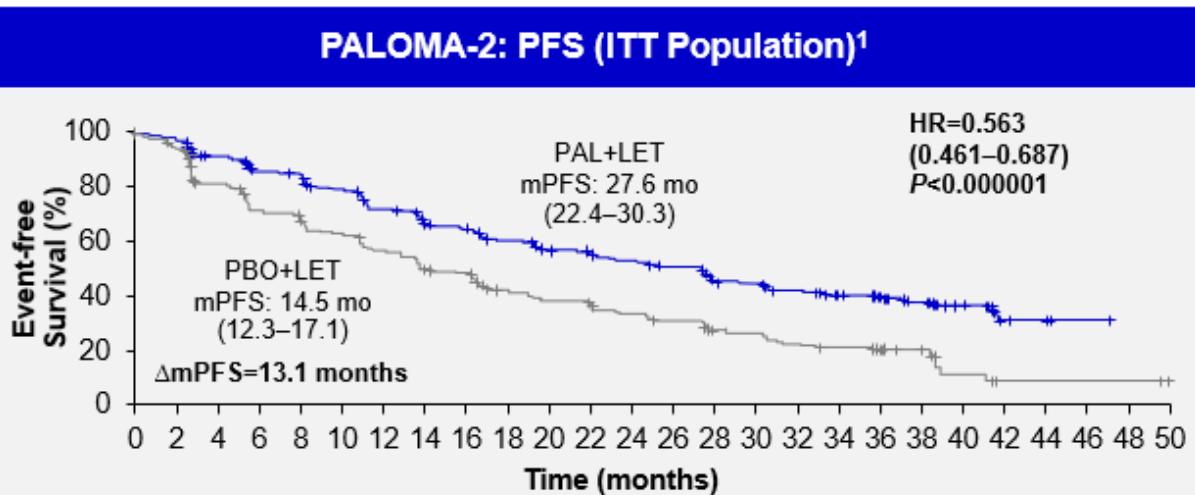
Palbociclib



Ribociclib

IC50	CDK4 (D1) : 0,6-2 nmol/l CDK6 (D1) : 2,4-5 nmol/l CDK9 : 57 nmol/l CDK1>1μmol/l CDK2>500 nmol/l	CDK4 (D1) : 11 nmol/l CDK4 (D3) : 9 nmol/l CDK6 (D2) : 15 nmol/l CDK1 >10 μmol/l CDK2 > 10 μmol/l	CDK4 :10 nmol/ CDK6 : 39 nmol/l CDK1 : >100μmol/l CDK2 : >50μmol/l
Pharmacocinétique	Tmax : 4-6 h T½: 17-38h	Tmax : 4,2-5,5h T½: 25,9-26,7h	Tmax : 4h T½ : 24-36h

# Phase 3 Trials With CDK4/6 Inhibitors: Endocrine-Sensitive mBC



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

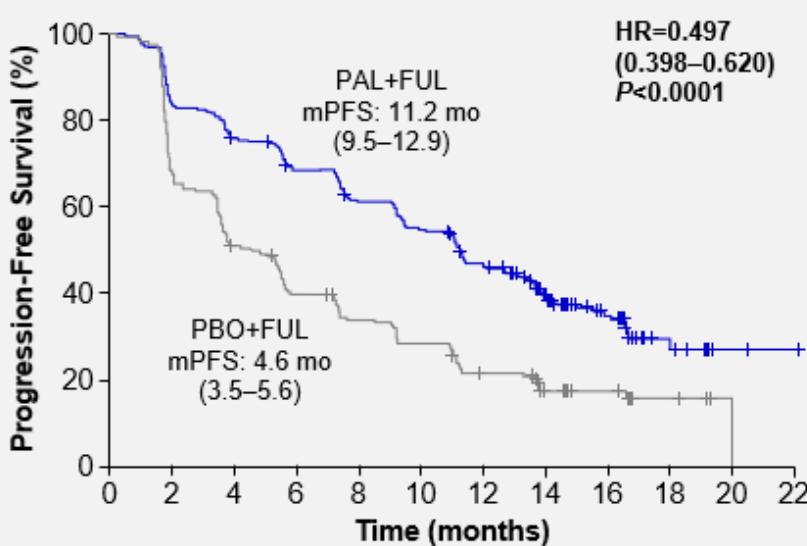
1. Rugo HS, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174:719-729. 2. Hortobagyi GN, et al. *Ann Oncol*. 2018;29:1541-1547. 3. Johnston S, et al. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5. 4. Tripathy D, et al. *Lancet Oncol*. 2018;19:904-915.

# Patientes *résistantes* à l'hormonothérapie

# PALOMA-3, MONARCH 2, & MONALEESA-3: PFS

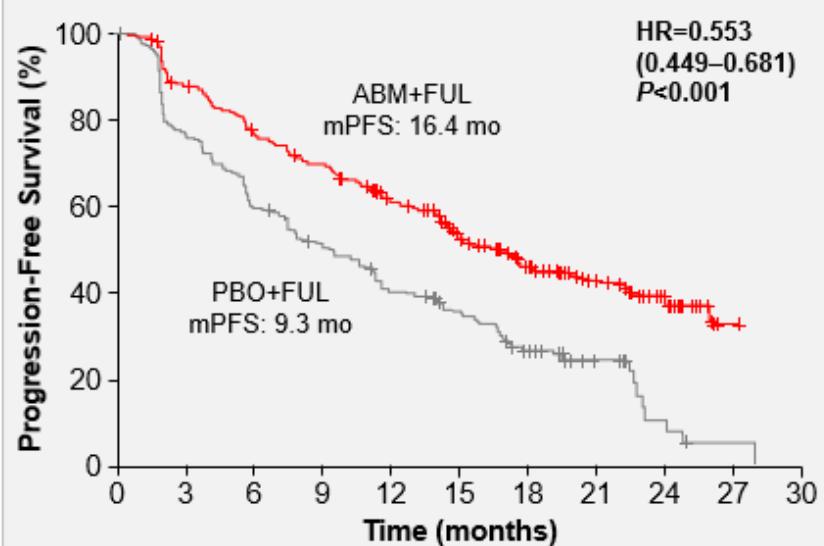
## PALOMA-3<sup>1,2</sup>

Median Duration of Follow-Up:  
14.0 Months (PAL Arm)  
(PFS Events: 333 [64% pts had PFS event])



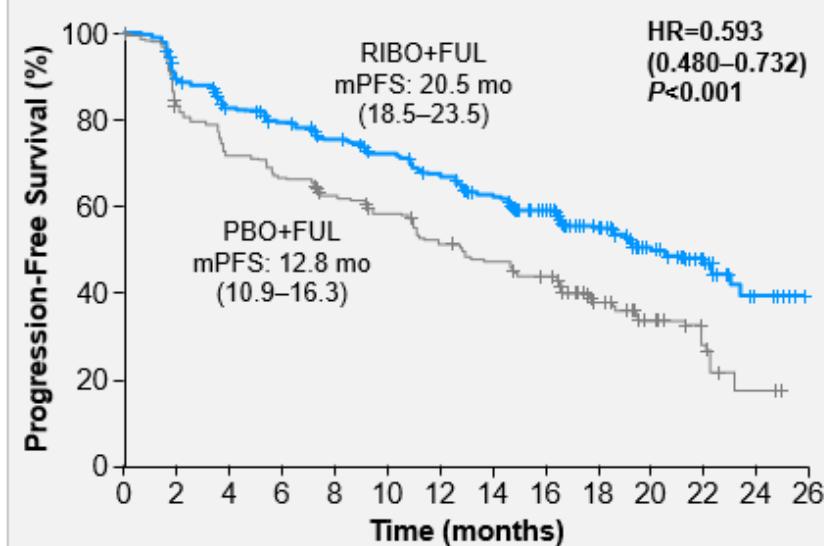
## MONARCH 2<sup>3</sup>

Median Duration of Follow-Up:  
19.5 Months  
(PFS Events: 378 [57% pts had PFS event])



## MONALEESA-3<sup>4</sup>

Median Duration of Follow-Up:  
20.4 Months  
(PFS Events: 361 [49.7% pts had PFS event])

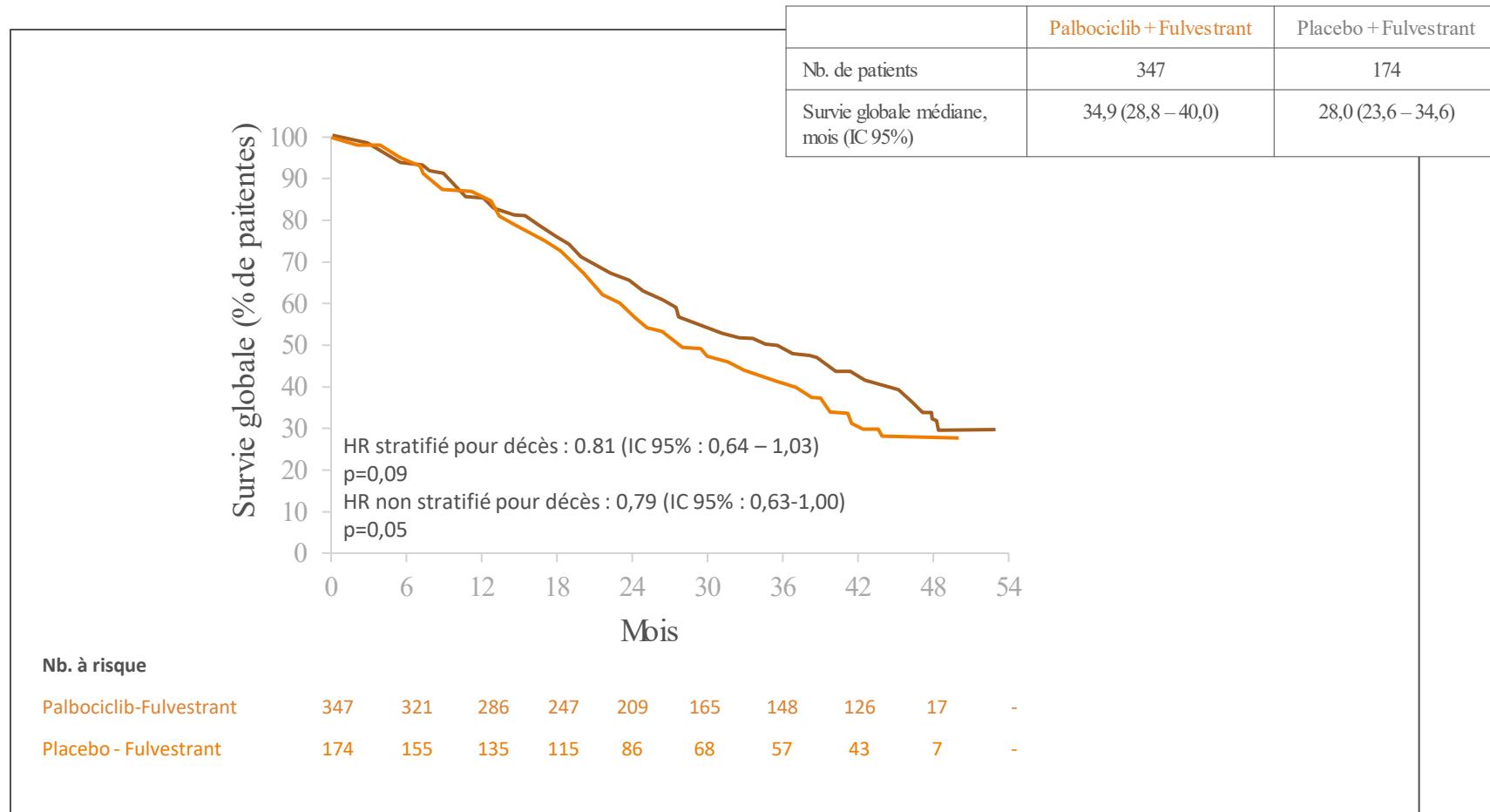


ABM=abemaciclib; FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PBO=placebo; RIBO=ribociclib.

1. Cristofanilli M, et al. *Eur J Cancer*. 2018;104:21-31. 2. Data on file. Pfizer Inc., New York, NY. 3. Sledge GW, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:2875-2884. 4. Slamon DJ, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:2465-2472.

# Essai PALOMA-3 : fulvestrant +/- palbociclib

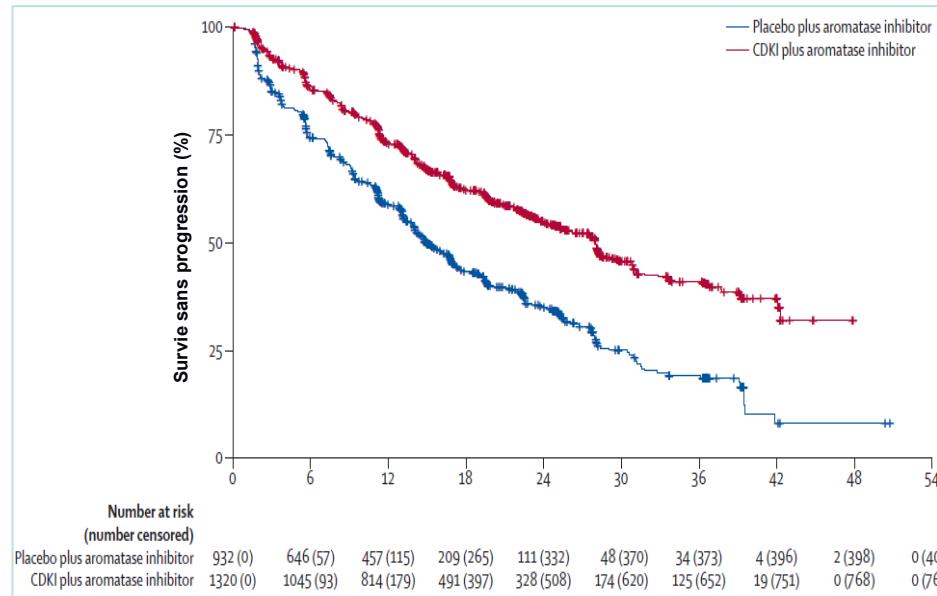
## Survie globale (critère secondaire)



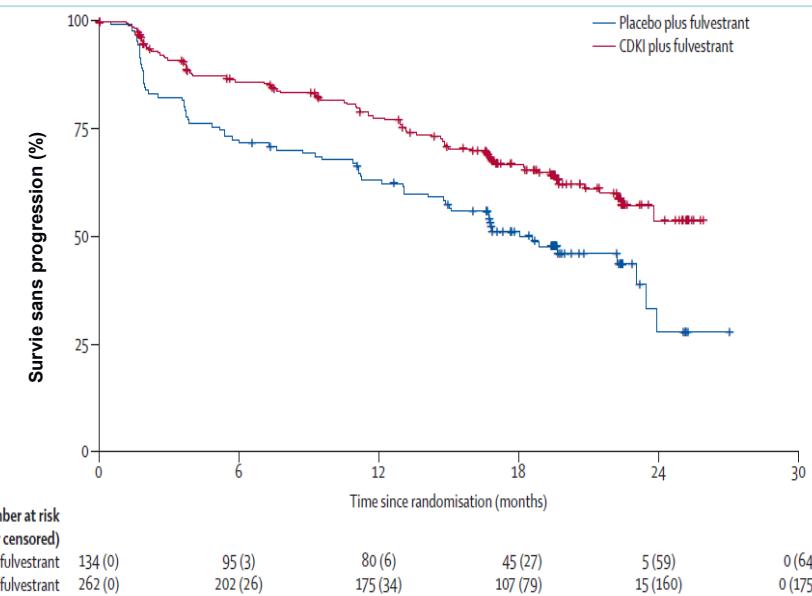
Turner NC, et al. N Engl J Med 2018;379(20):1926-36.

# CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis

## Aromatase Inhibitor



## Fulvestrant

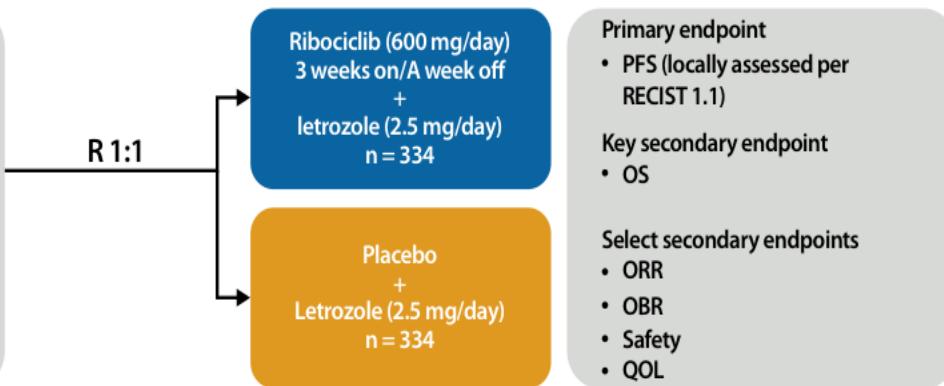


- The seven studies meeting this study's inclusion criteria were done between Feb 22, 2013, and Nov 3, 2017, with a median duration of follow-up of 19·7 months (IQR 15·9–25·9).
- 4200 patients were included in the pooled analysis, of whom 1320 received an aromatase inhibitor plus a CDKI, 932 received placebo plus an aromatase inhibitor, 1296 received fulvestrant plus a CDKI, and 652 received fulvestrant plus placebo.

# MONALEESA-2

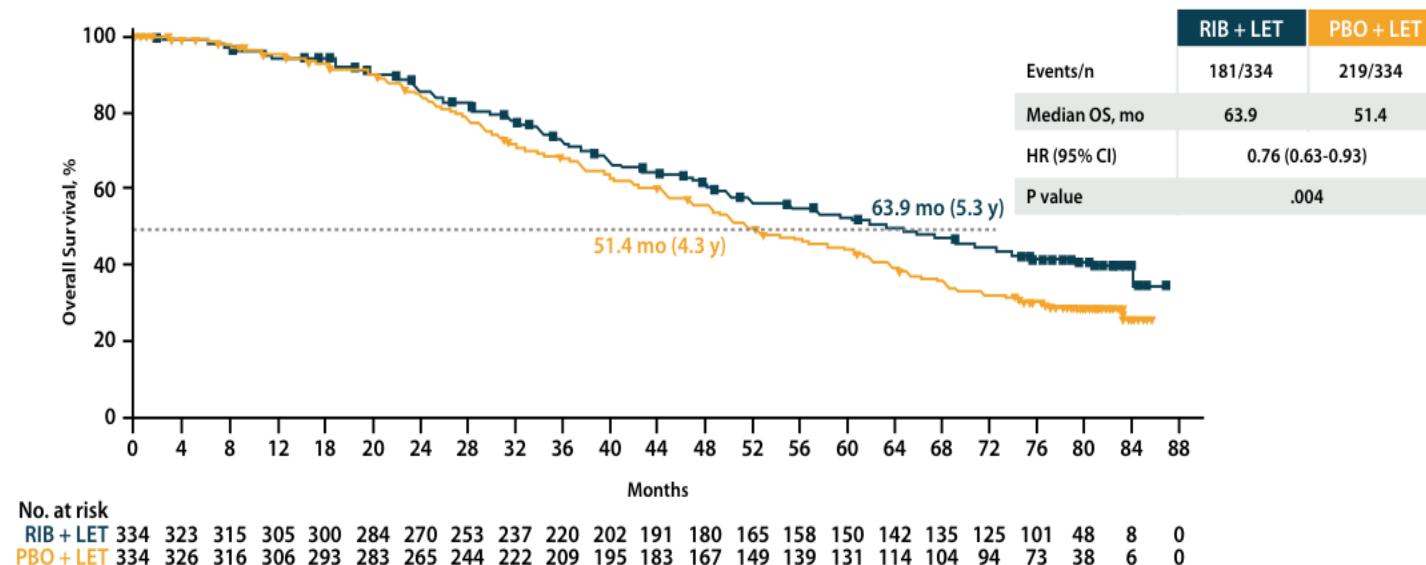
## MONALEESA-2 study design

- Postmenopausal women with HR+/HER2-ABC
- No prior therapy for advanced disease
- Prior (neo)adjuvant ET, including TAM, allowed<sup>a</sup>
- N = 668



Stratified by the presence/absence of liver and/or lung metastases

**Ribociclib achieved statistically significant OS benefit in ML-2**  
Improvement in median OS was 12.5 months with ribociclib plus letrozole



The P value of .004 crossed the prespecified boundary to claim superior efficacy

The ESMO-MCBS scores for the use of a CDK4/6 inhibitor combined with endocrine therapy for ABC patients vary according to the setting and drug.

They are the following, with the current available data and FU:

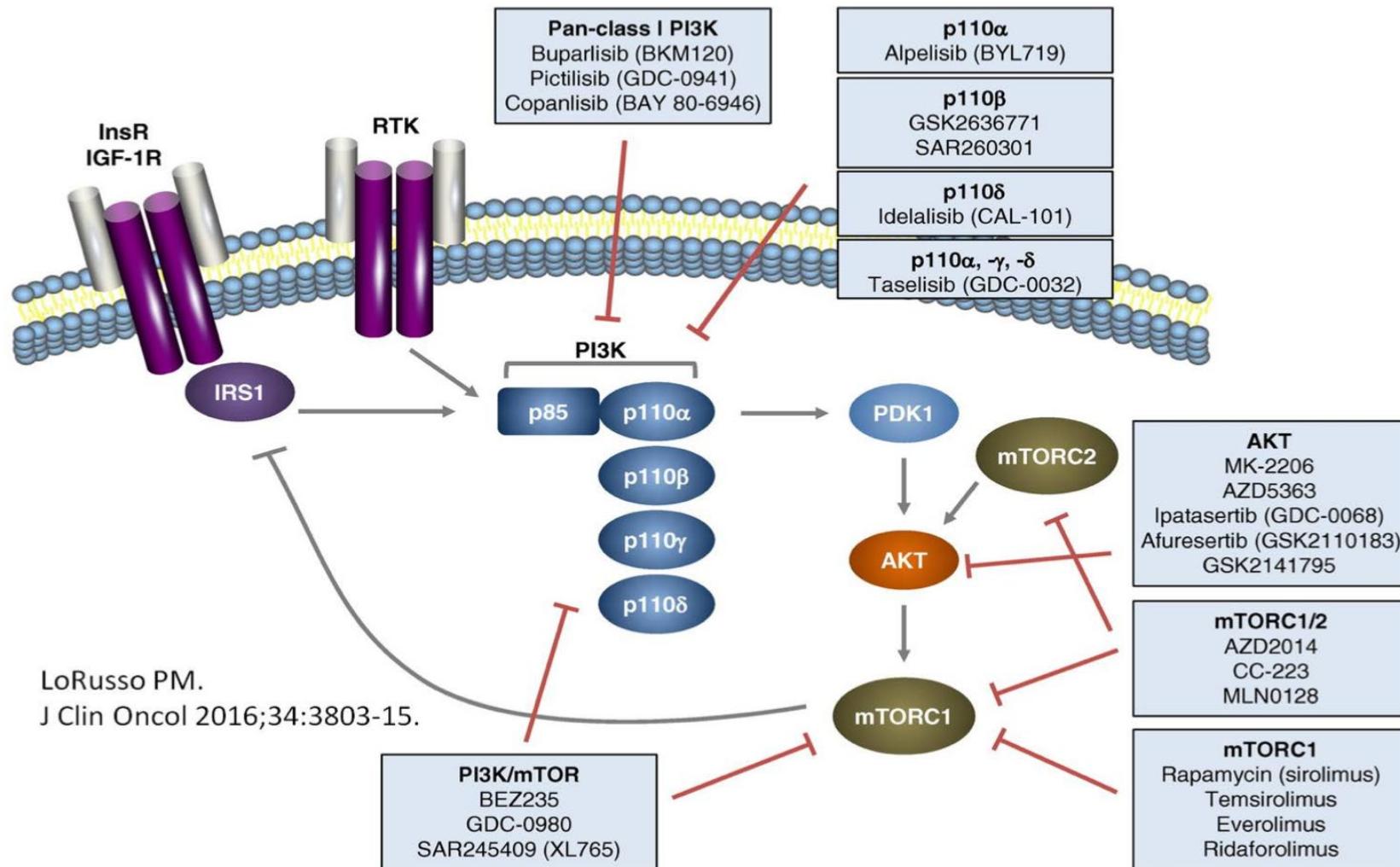
- RIBOCICLIB + ET 1<sup>st</sup> line Pre-menopausal: Efficacy score: 4 (PFS&OS); Improved QoL; **ESMO-MCBS : 5**
- RIBOCICLIB + AI 1<sup>st</sup> line Post-menopausal: Efficacy score: 4 (PFS&OS); No QoL benefit; **ESMO-MCBS : 4**
- PALBOCICLIB + AI 1<sup>st</sup> line: Efficacy score: 3 (PFS); No QoL benefit; **ESMO-MCBS = 3**
- ABEMACICLIB + AI 1<sup>st</sup> line: Efficacy score: 3 (PFS); No QoL reported; **ESMO-MCBS = 3**
- PALBOCICLIB + Fulvestrant 2<sup>nd</sup> line: Efficacy score: 3 (PFS&OS); Improved QoL; **ESMO-MCBS : 4**
- RIBOCICLIB + Fulvestrant (1<sup>st</sup> , 2<sup>nd</sup> line): Efficacy score: 4 (PFS&OS); No QoL benefit; **ESMO-MCBS = 4**
- ABEMACICLIB + Fulvestrant 2<sup>nd</sup> line: Efficacy score: 4 (PFS&OS); No QoL benefit; **ESMO-MCBS = 4**

(LoE/GoR : I/A)

Of note, the three CDK4/6 inhibitors have not been compared head-to-head within a clinical trial.

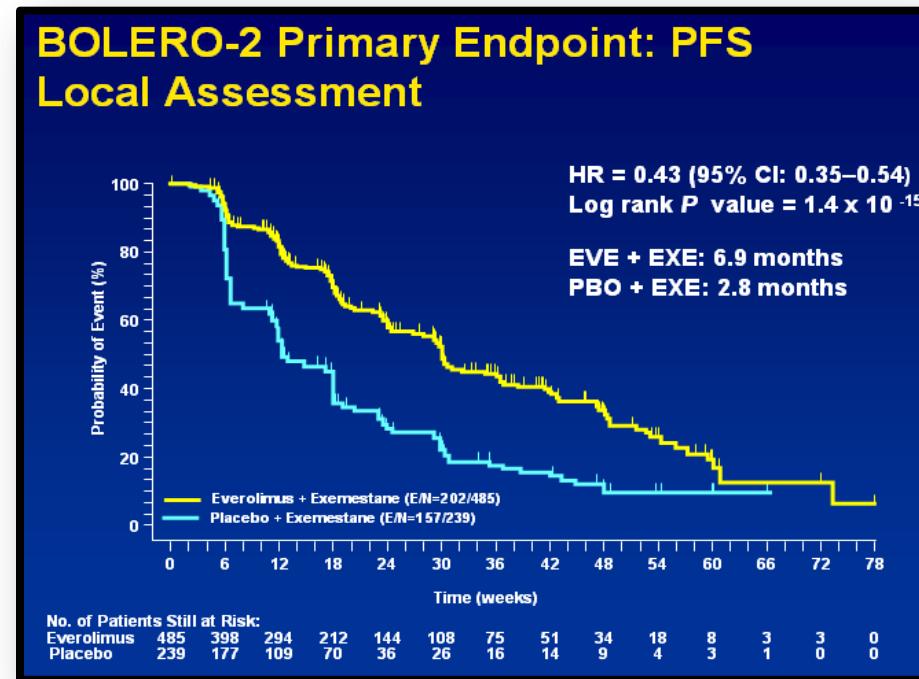
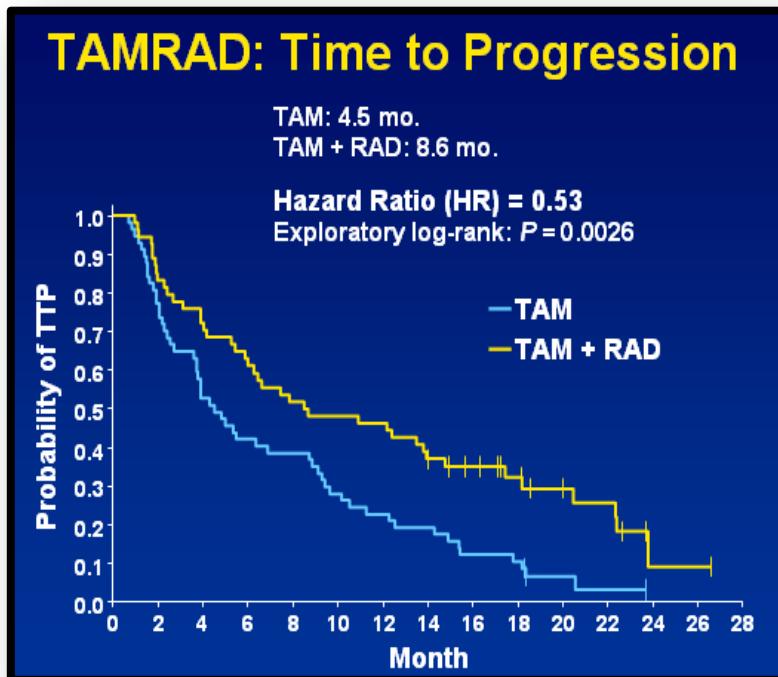


# Targeting ER+ Breast Cancer



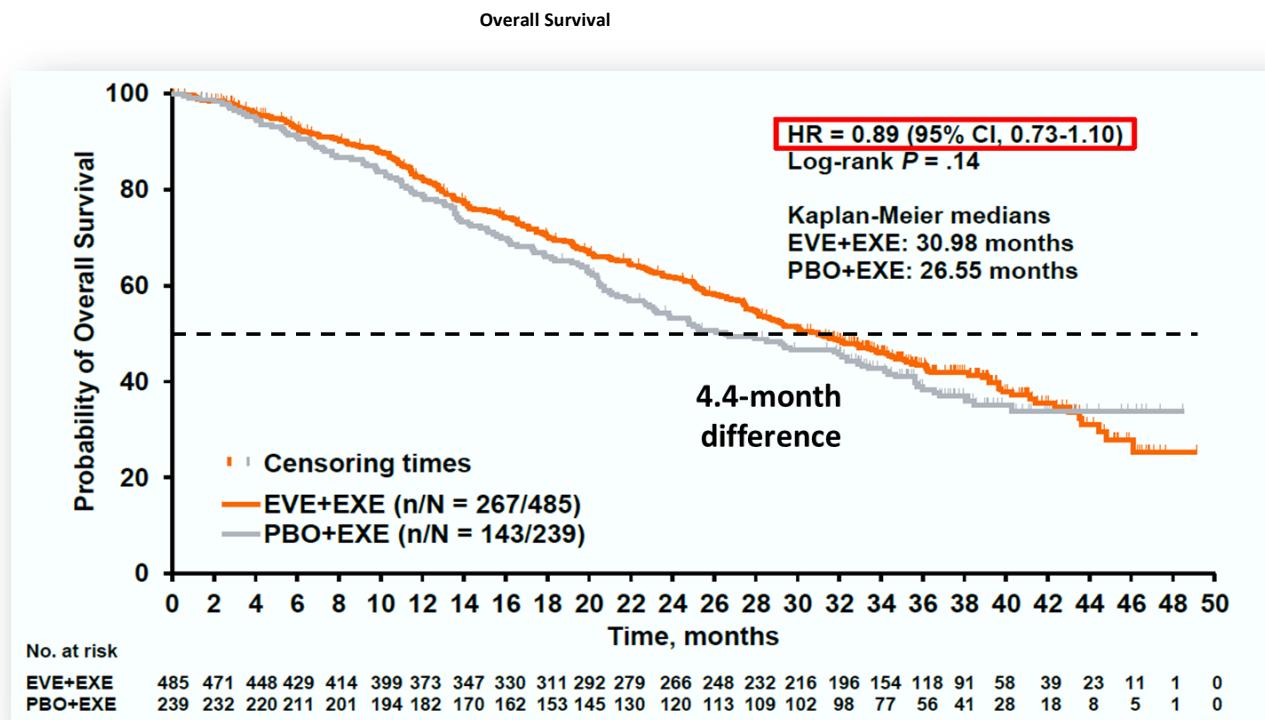
# inhibition of mTOR : EVEROLIMUS

NSAI secondary resistance



Baselga et al. N Engl J Med. 2012; 366:520-9/Yardley D et al. Adv Ther. 2013  
Bachelot et al. J Clin Oncol. 2012; 30:2718-24

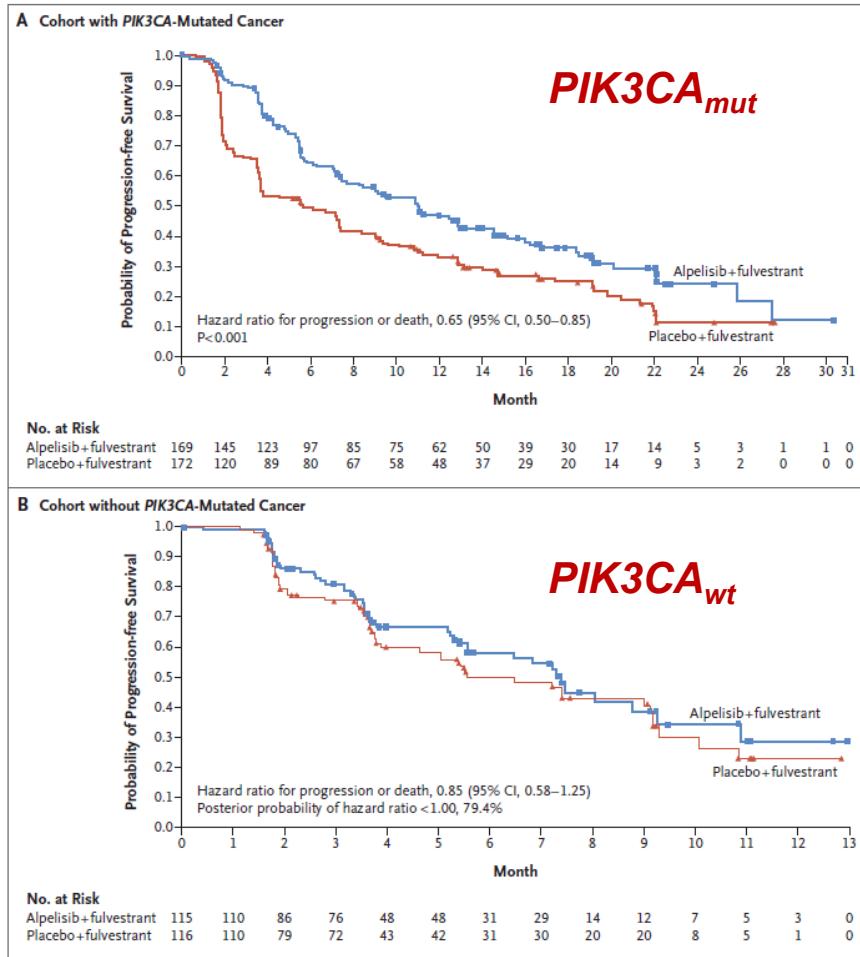
## Everolimus – Bolero 2



Piccart M et al. Ann Oncol 2014

# SOLAR-1: A Phase 3 Randomized of Alpelisib in Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

## Tissue testing



Men or postmenopausal women with HR+, HER2– ABC  
 • Recurrence/progression on/after prior AI  
 • Identified PIK3CA status (in archival or fresh tumor tissue<sup>a</sup>)  
 • Measurable disease or ≥ 1 predominantly lytic bone lesion  
 • ECOG performance status ≤ 1  
 (N = 572)

PIK3CA-mutant cohort (n = 341) R

ALP 300 mg PO QD + FUL 500 mg IM† n = 169

PBO + FUL 500 mg IM† n = 172

1:1, stratified by presence of liver/lung metastases and prior CDK4/6 inhibitor treatment

PIK3CA-non-mutant cohort (n = 231) R

ALP 300 mg PO QD + FUL 500 mg IM† n = 115

PBO + FUL 500 mg IM† n = 116

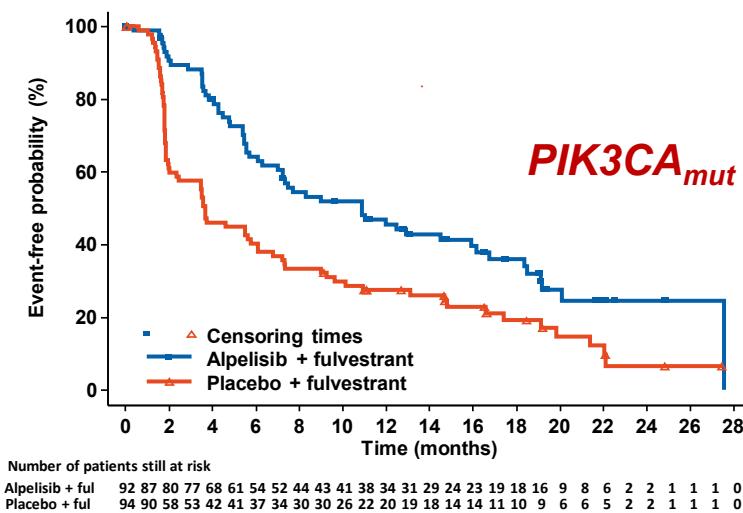
## Primary endpoint

- PFS in PIK3CA-mutant cohort (locally assessed)

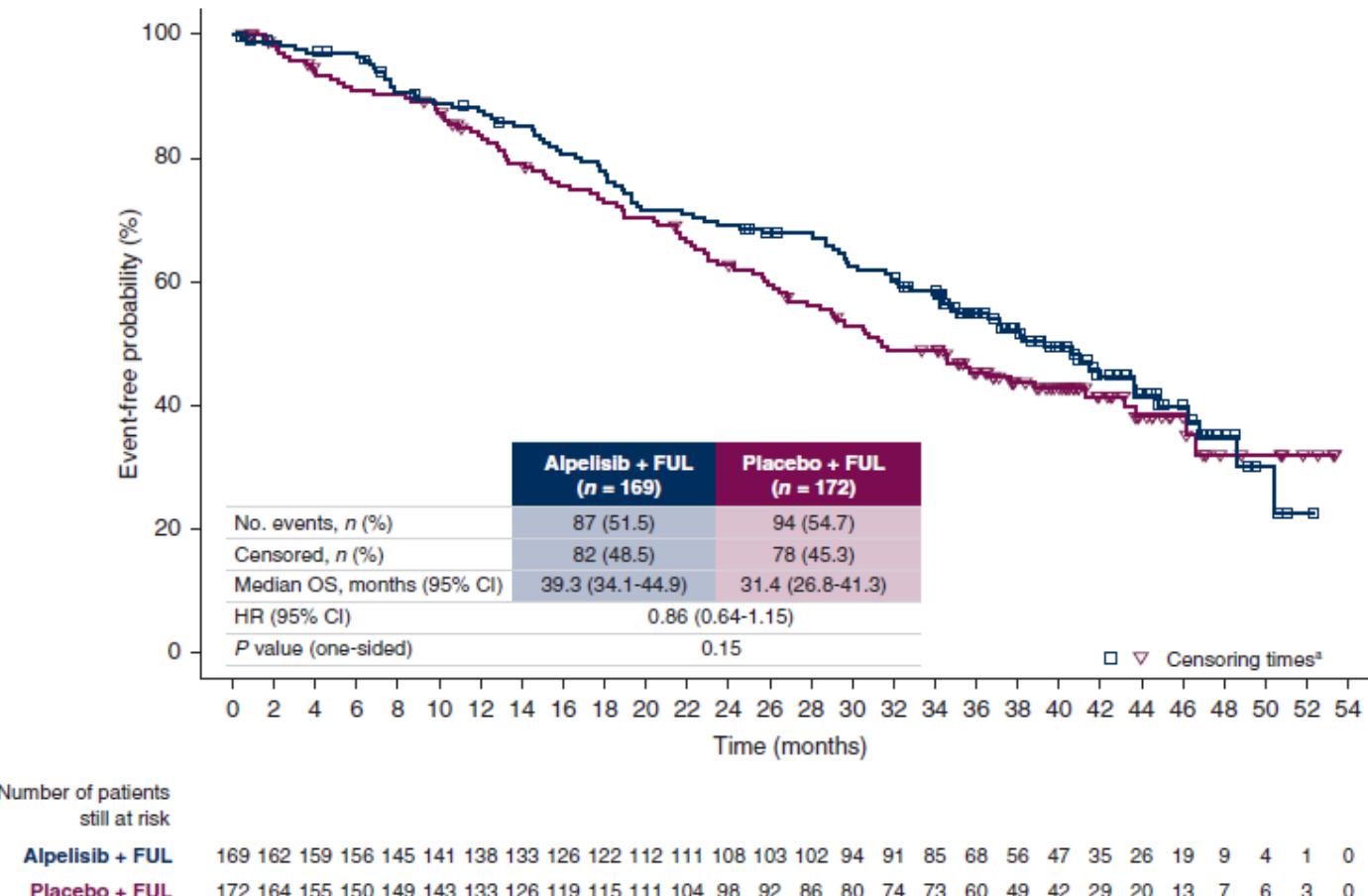
## Secondary endpoints include

- OS (PIK3CA-mutant cohort)
- PFS (PIK3CA-non-mutant cohort)
- PFS (PIK3CA mutation in ctDNA)
- PFS (PIK3CA-non-mutant in ctDNA)
- ORR/CBR (both cohorts)
- Safety

## ctDNA testing



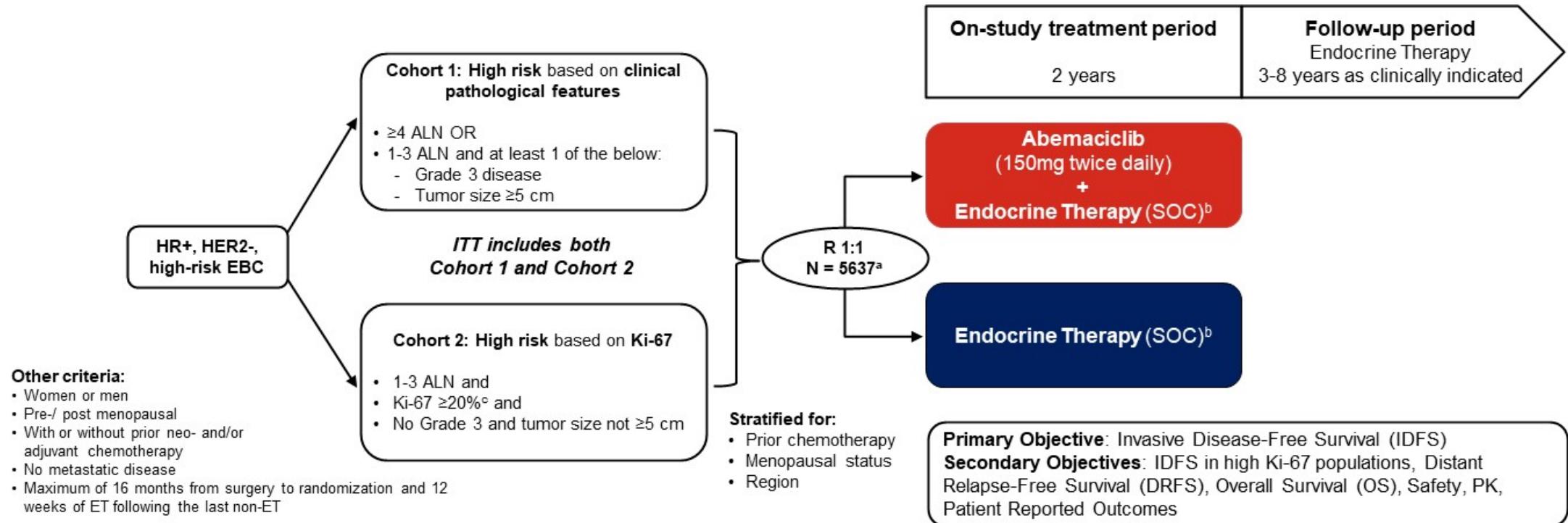
# Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1



## Ongoing Adjuvant and Completed eBC Trials with CDK4/6 Inhibitors

	MonarchE <sup>1,2</sup>	PENELOPE-B <sup>3</sup>	PALLAS <sup>4,5</sup>	NATALEE <sup>6</sup>
<b>CDK4/6 inhibitor</b>	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Patient number</b>	5637	1250	5743	Projected 5000
<b>Study design</b>	Phase 3 randomised open label	Phase 3 randomised <b>placebo-controlled</b>	Phase 3 randomised open label	Phase 3 randomised open label
<b>Patient population</b>	High-risk lymph node+ plus 1 other risk factor	High-risk with residual disease after chemotherapy	Stage II–III (Stage IIA capped at 1000 patients)	Stage II–III
<b>Duration of CDK4/6 therapy</b>	2 years (26 cycles)	1 year (13 cycles)	2 years (26 cycles)	3 years (39 cycles)
<b>Primary endpoint</b>	iDFS	iDFS	iDFS	iDFS
<b>Trial status</b>	Stopped for efficacy at pre-planned interim analysis	Did not meet primary endpoint	Stopped for futility at pre- planned interim analysis	Ongoing

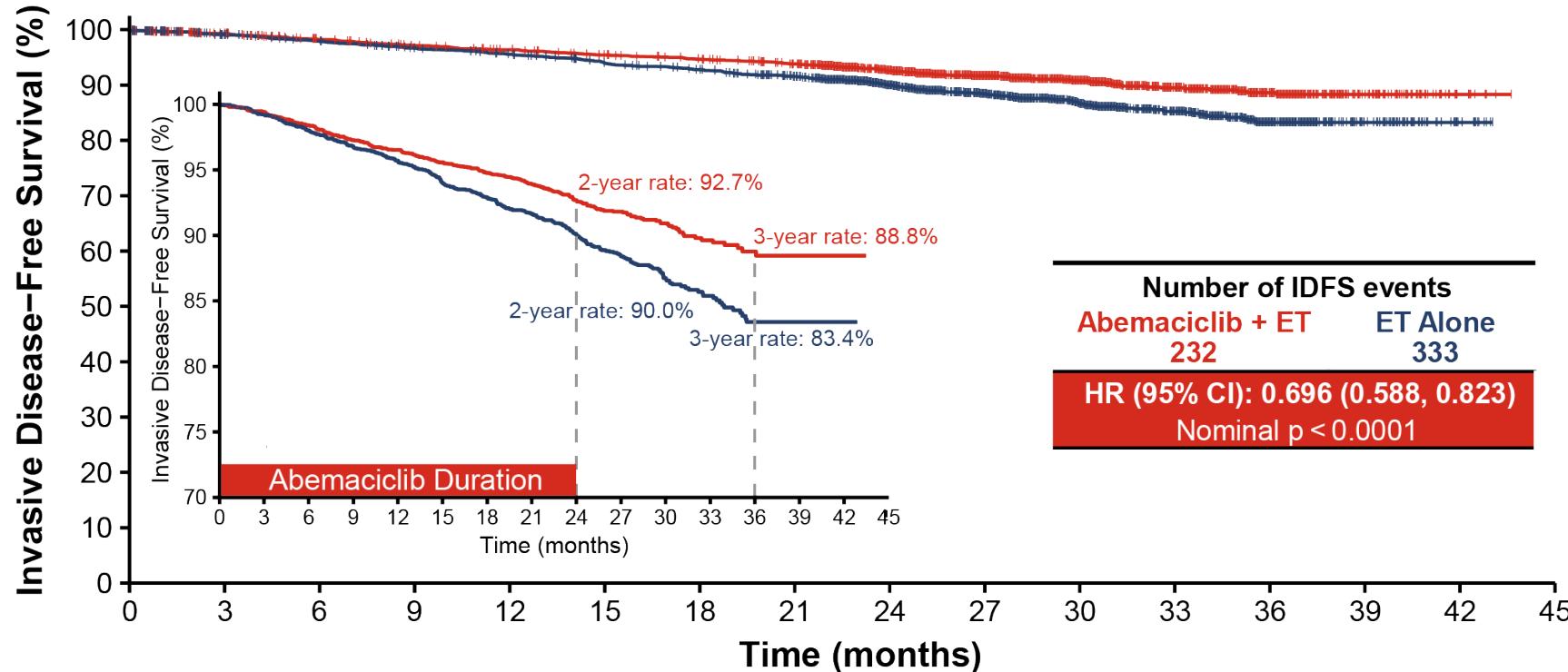
# monarchE Study Design (NCT03155997)



<sup>a</sup>Recruitment from July 2017 to August 2019; <sup>b</sup>Endocrine therapy of physician's choice [e.g. aromatase inhibitors, tamoxifen, LHRH agonist]; <sup>c</sup>Ki-67 expression centrally assessed in all patients from both cohorts with suitable untreated breast tissue using Ki-67 immunohistochemistry Assay by Dako/Agilent

Abbreviations: ALN = positive axillary lymph nodes; CPF = clinicopathological features; HER2 = human epidermal receptor 2; HR = hormone receptor; ITT = intent-to-treat population; N = number of patients in the ITT population; R = randomized; SOC = standard of care

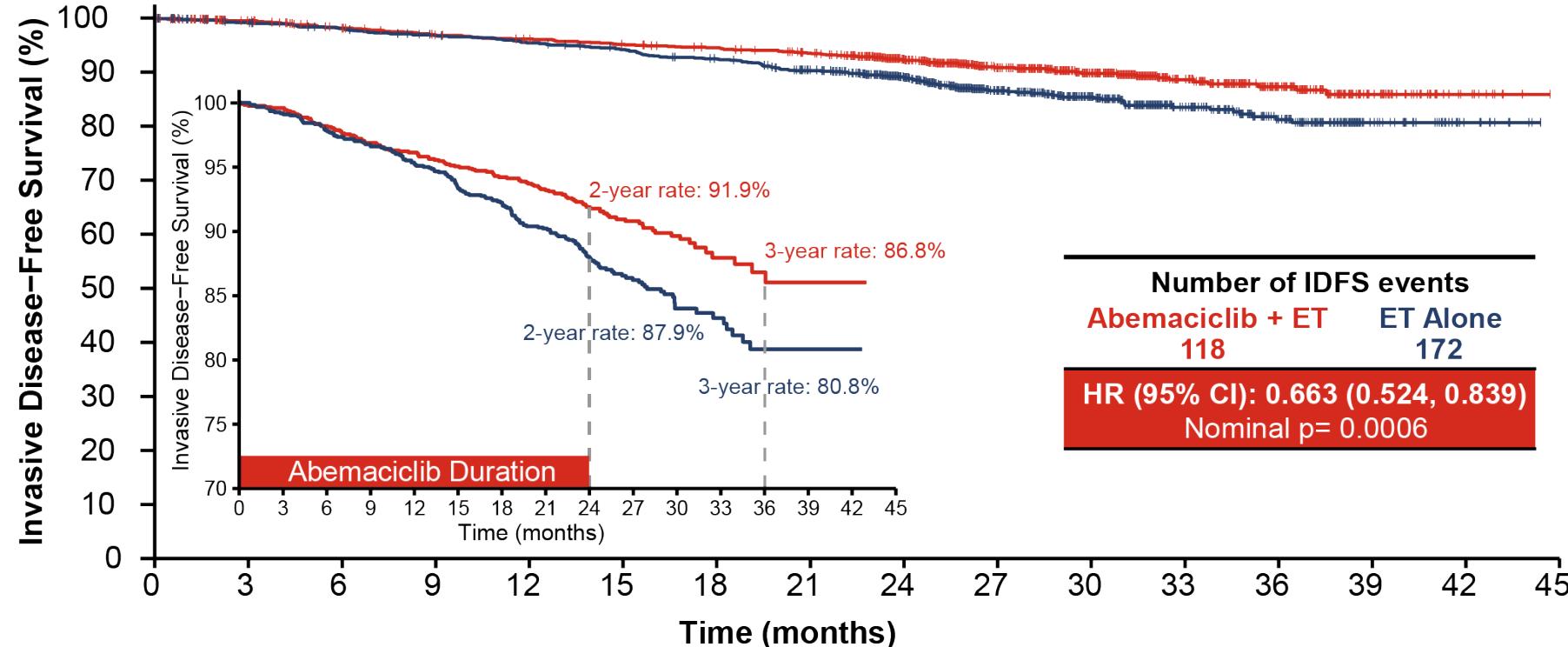
# IDFS Benefit Maintained with Additional Follow-up in ITT population



Number at risk																
<b>Abemaciclib + ET</b>	2808	2680	2621	2579	2547	2508	2477	2430	1970	1287	919	522	275	67	8	0
<b>ET Alone</b>	2829	2700	2652	2608	2572	2513	2472	2400	1930	1261	906	528	281	64	10	0

**30.4% reduction in the risk of developing an IDFS event.  
 The absolute difference in IDFS rates between arms was 5.4% at 3 years.**

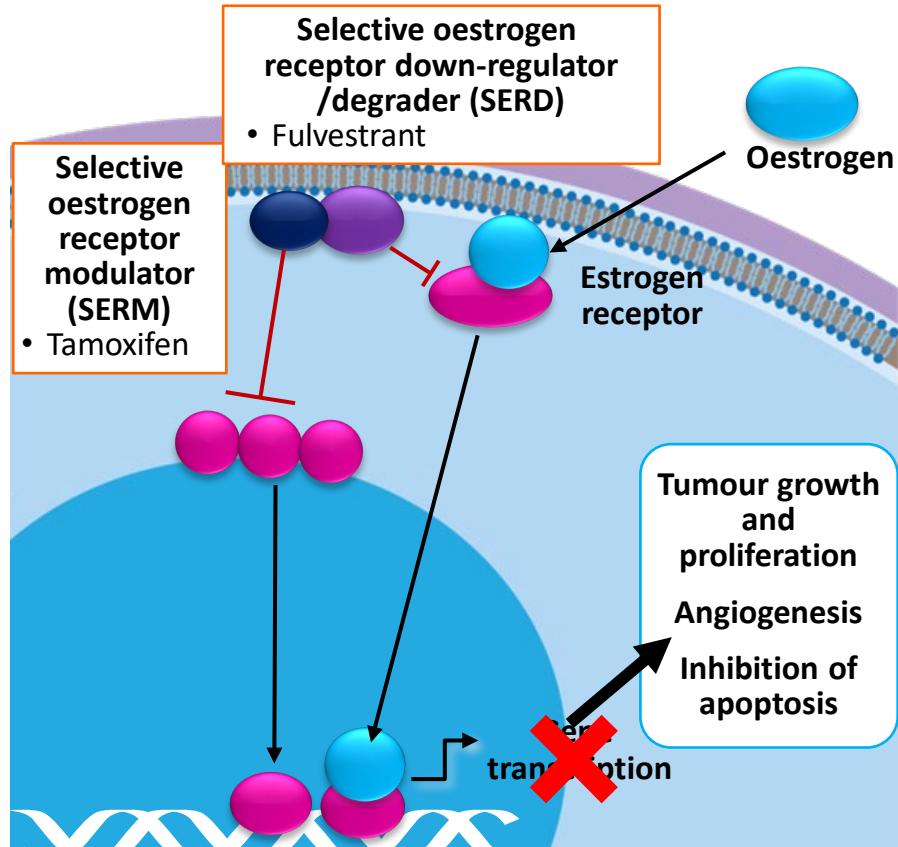
# IDFS in ITT Ki-67 High ( $\geq 20\%$ ) Population



Number at risk																	
<b>Abemaciclib + ET</b>		1262	1221	1189	1167	1155	1139	1123	1094	870	546	377	203	109	25	2	0
<b>ET Alone</b>		1236	1197	1177	1158	1142	1114	1096	1041	827	520	367	198	107	25	3	0

33.7% reduction in the risk of developing an IDFS event.  
The absolute difference in IDFS rates between arms was 6.0% at 3 years.

# New-generation SERDS



SERDs inhibit the dimerisation of ER.<sup>1</sup>

Antagonism of ER activity by competitive binding results in ER down-regulation.<sup>2</sup>

FUL is approved for use in patients with progression on prior antiestrogen therapy.<sup>2</sup>

- In the phase 3 FALCON study, benefit with first-line FUL vs AI in ET-naive patients was limited to patients without visceral disease<sup>3</sup>
- FUL is limited by method of administration (intramuscular injection)<sup>4</sup>

Novel oral SERDs are currently being investigated for postmenopausal women with HR+ aBC<sup>4</sup>

SERDs may have a role in treating tumours with *ESR1* mutations.

# Select Studies Investigating SERDs in ER+/HER2– aBC/mBC

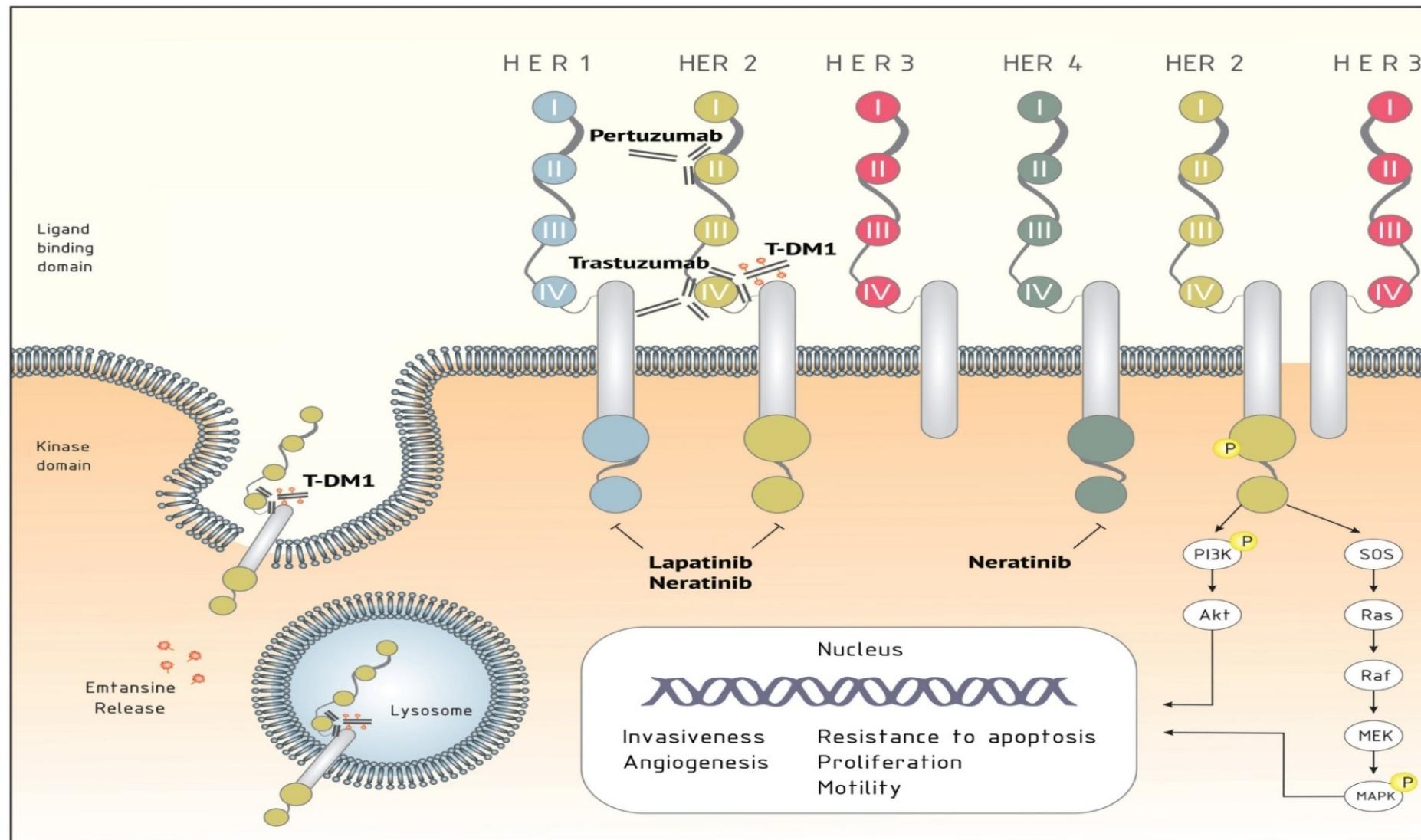
Study drug	Study	Phase	Description	Data reported			
Elacestrant	EMERALD <sup>1</sup>	3	Elacestrant monotherapy vs SoC for patients with ER+/HER2– aBC following at least one ET including CDK4/6 inhibitors + fulvestrant or aromatase inhibitor	<b>Phase 1 studies (NCT02650817, NCT02338349)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>mPFS:</b> 4.5 months; <b>ORR:</b> 19.4%; <b>CBR:</b> 42.6%<sup>2</sup></li> <li><i>ESR1</i> was mutated in 50% of patients<sup>2</sup></li> </ul>			
AZD9833	SERENA-2 <sup>3</sup>  (Phase 3 SERENA-3 [NCT04588298] commenced)	2	AZD9833 vs fulvestrant in ER+/HER2– BC patients with ≤1 ET and ≤1 CTx	<b>Phase 1 study (NCT03616587)<sup>4</sup></b> <p><b>Monotherapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ORR:</b> 10.0%</li> <li><b>CBR:</b> 35.3%</li> <li><b>mPFS:</b> 5.4 months</li> </ul> <p><b>Combination therapy with palbocilib:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ORR:</b> 6.3%</li> <li><b>CBR:</b> 50.0%</li> </ul>			
SAR439859	AMEERA-1 <sup>5,6</sup>	1/2	Postmenopausal patients with ≥6 months prior ET receiving SAR439859 ≥ 150 mg QD (Part A) or 400 mg QD (Part B)	n (%)	All n = 59	ESR1wt n = 30	ESR1m n = 28
				<b>PR</b>	4 (6.8)	3 (10.0)	1 (3.6)
				<b>SD</b>	25 (42.4)	12 (40.0)	13 (46.4)
				<b>PD</b>	30 (50.8)	15 (50.0)	14 (50.0)
				<b>ORR</b>	4 (6.8)	3 (10.0)	1 (3.6)
				<b>CBR</b>	21 (35.6)	12 (40.0)	9 (32.1)

• aBC=advanced breast cancer; BC=breast cancer; CBR=clinical benefit rate; CDK4/6=cyclin-dependent kinase 4 and 6; CTx=chemotherapy; ER=oestrogen receptor; ESR1wt=oestrogen receptor 1 wild-type; ESR1m=oestrogen receptor 1 mutated; ET=endocrine therapy; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; GI=gastrointestinal; mBC=metastatic breast cancer; mPFS=median progression-free survival; ORR=objective response rate; PD=progressive disease; PIK3CA=phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; PR=partial response; QD=once daily; SD=stable disease; SERDs=selective oestrogen receptor degraders; SoC=standard of care. **1.** ClinicalTrials.gov NCT03778931; **2.** Bardia A, et al. *J Clin Oncol*. 2021; doi: 10.1200/JCO.20.02272; **3.** ClinicalTrials.gov NCT04214288; **4.** Baird R E, et al. SABCS 2020. Poster PS11-05; **5.** ClinicalTrials.gov NCT03284957; **6.** Campone M, et al. ASCO 2020 Poster 155.

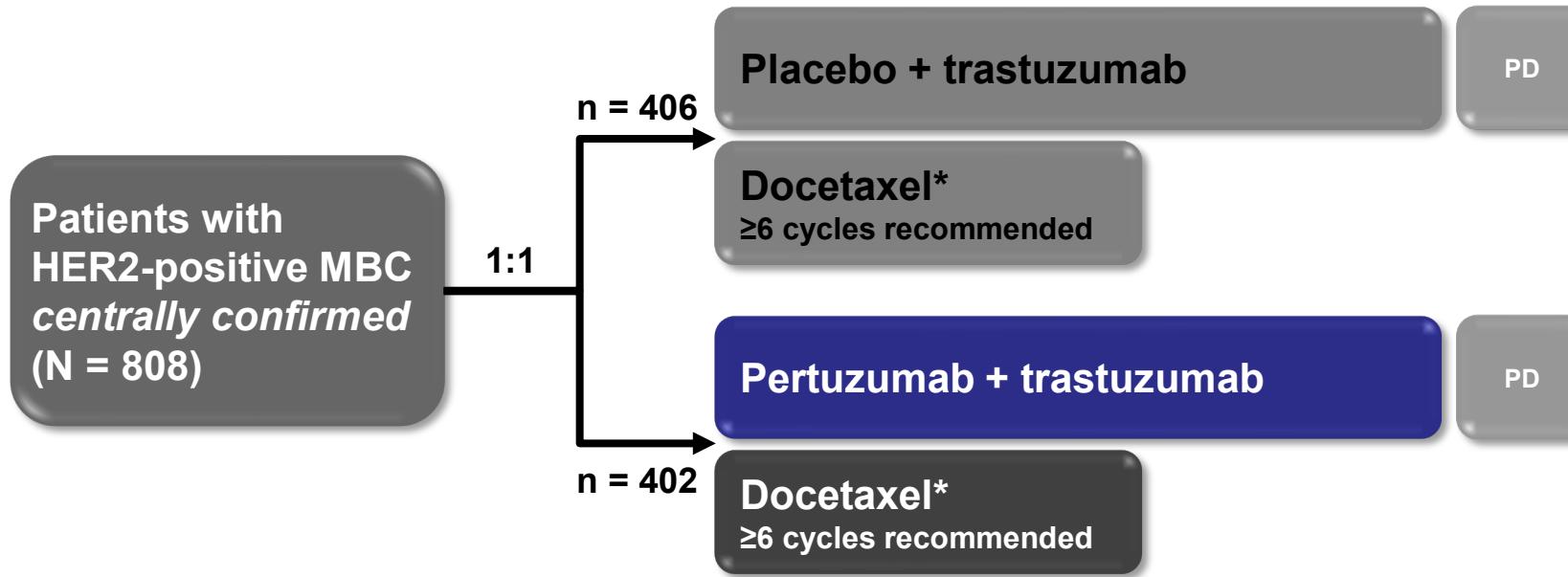
# Plan

- Cancer du sein RH+
  - Inhibiteur de CDK
  - Inhibiteur de mTOR
  - Nouveaux SERD
- Cancer du sein HER2+
  - Nouveaux ADC
  - Nouveaux TKI
- Cancer du sein triple négatif
  - ADC
  - Immunothérapie

# Therapies for HER2-positive breast cancer



# CLEOPATRA: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial at 204 sites in 25 countries

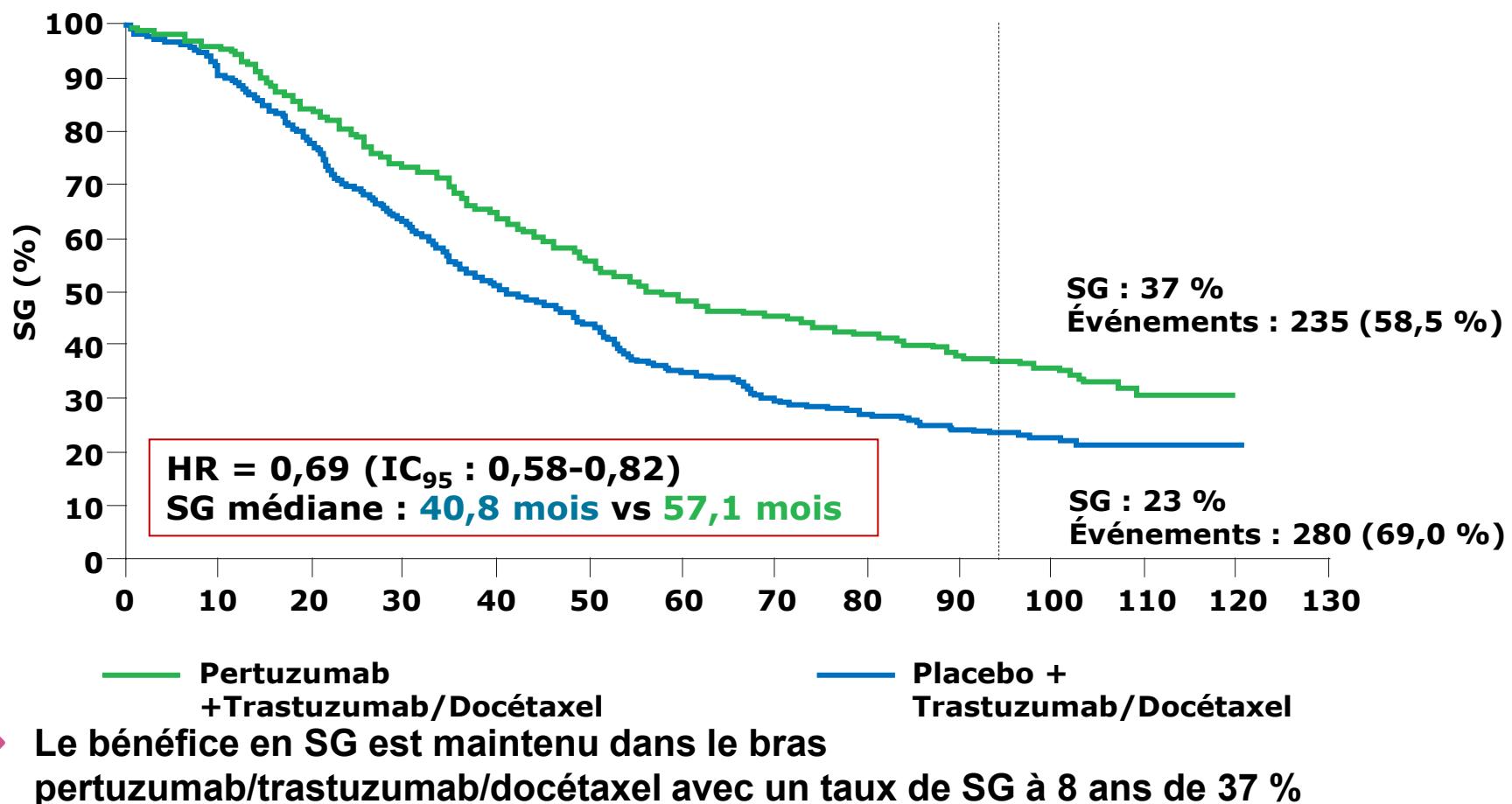


<6 cycles allowed for unacceptable toxicity or PD;  
>6 cycles allowed at investigator discretion.

Baselga J, et al. N Engl J Med 2012; 366:109–119.

# Essai CLÉOPATRA

SG à la fin de l'étude (population ITT)



# PHESGO is the first formulation in oncology to combine two mAbs, pertuzumab and trastuzumab, in one vial for SC injection

PHESGO



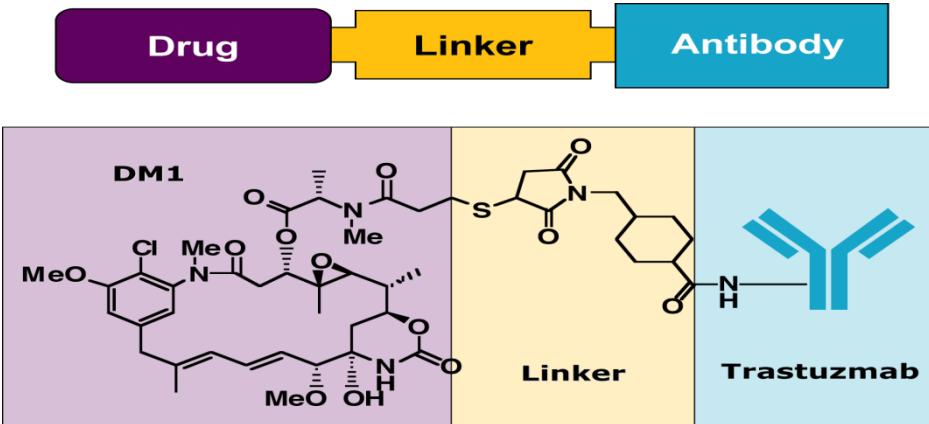
Contains the same antibodies as approved for IV PERJETA and Herceptin, but has a different route of administration<sup>1,2</sup>



Is formulated with rHuPH20 (recombinant human hyaluronidase) to allow SC administration of higher drug volumes (15 mL loading dose; 10 mL maintenance dose)<sup>1,2</sup>



Is a ready-to-use fixed-dose formulation, administered by an SC injection in the thigh over approximately 5–8 minutes<sup>2</sup>



Target expression: HER2  
 Monoclonal antibody: Trastuzumab  
 Cytotoxic agent: DM1  
 Highly potent cytotoxic agent  
 Linker: MCC  
 Systemically stable

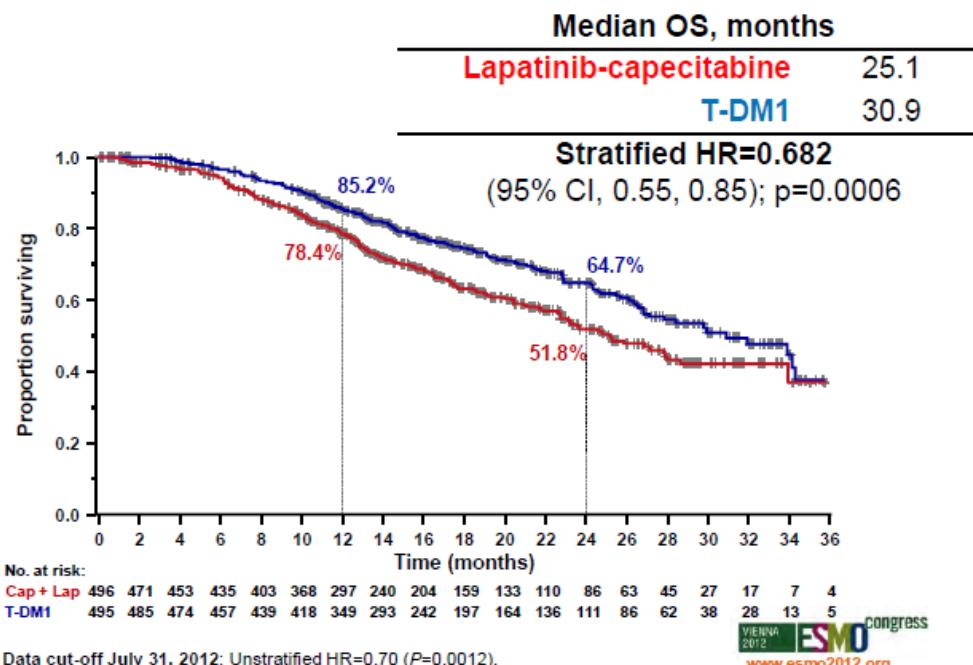
## T-DM1 is a novel ADC



T-DM1

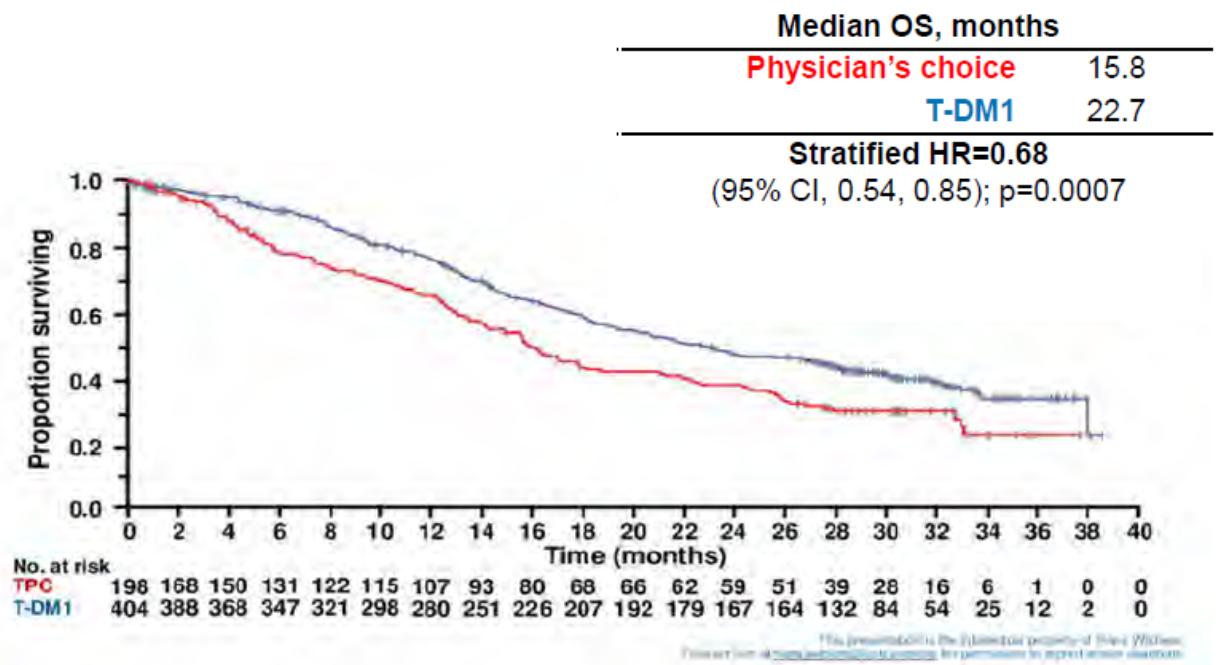
Average drug:  
 - antibody ratio  $\cong 3.5:1$   
 In vitro DM1  
 - 25-270 fold more potent than paclitaxel  
 - 180-4000 fold more potent than doxorubicin

## EMILIA STUDY<sup>1</sup> OS confirmatory analysis



5 to 6 Months OS BENEFIT

## TH3RESA STUDY<sup>2</sup> Final OS analysis



3 Months OS BENEFIT

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; T-DM1, trastuzumab–emtansine.

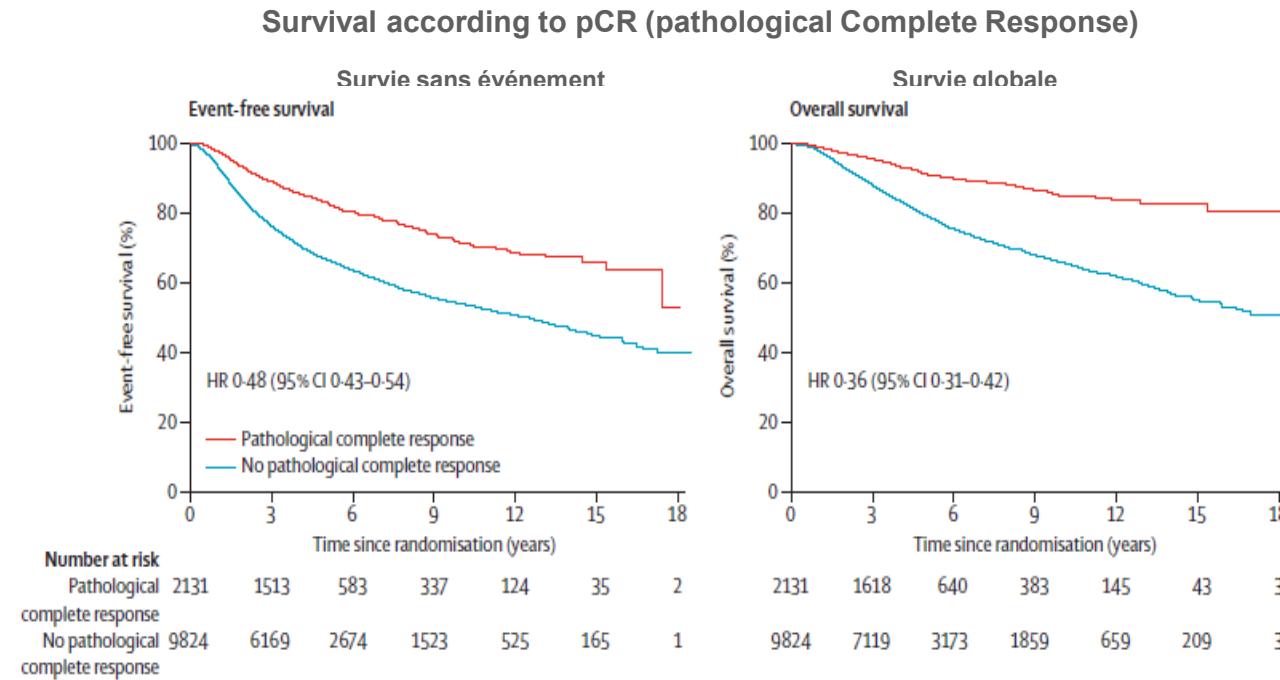
1. Verma S, et al. Presentation at ESMO 2012; 2. Krop IE, et al. Lancet Oncol. 2017;18:743–754.

• Verma S, et al. N Engl J Med 2012; 367:1783–1791.

# La réponse histologique complète

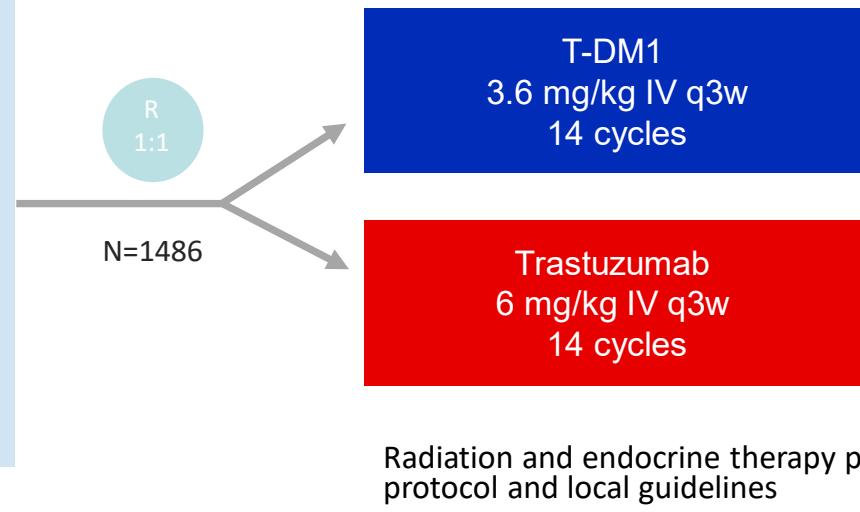
## Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis

Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnemof, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M Swain, Tatiana Powell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E Geyer Jr, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, Gunter von Minckwitz



# KATHERINE: Study design

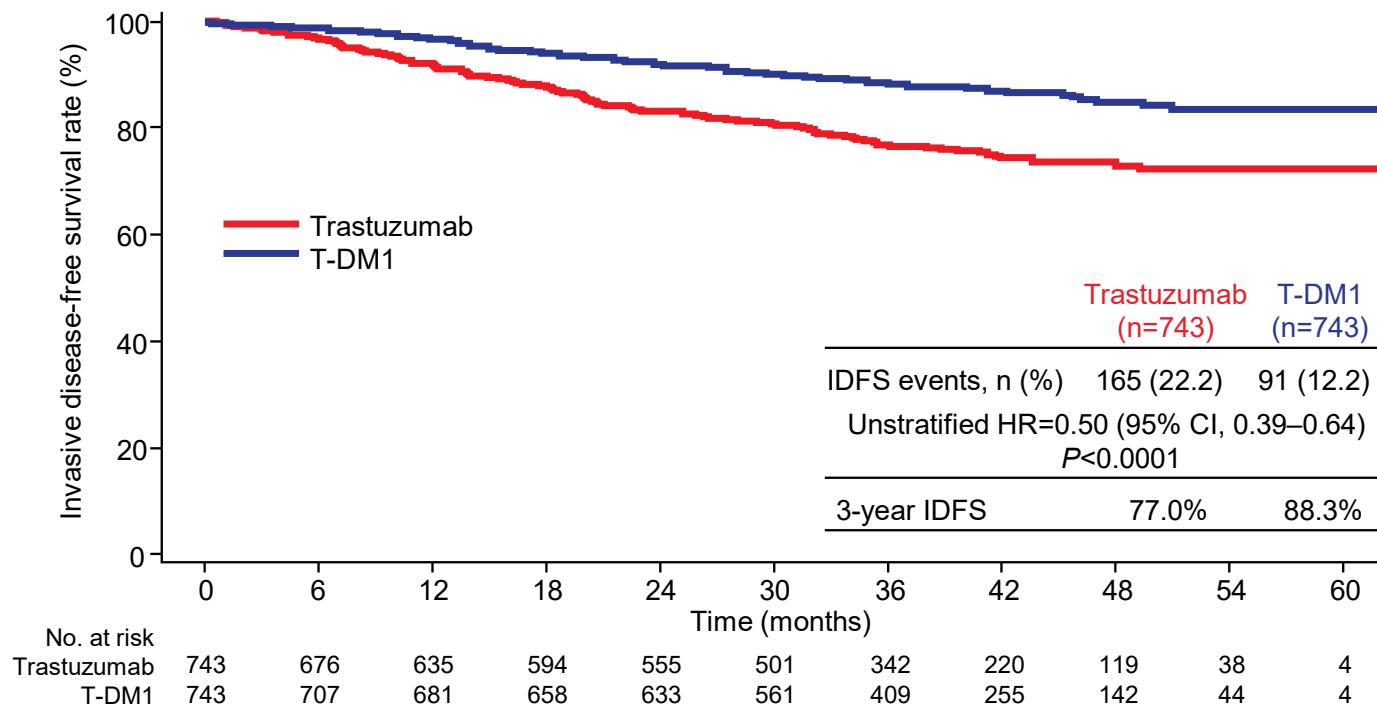
- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a-b/N0 excluded)
- Centrally confirmed HER2-positive breast cancer
- Neoadjuvant therapy must have consisted of
  - Minimum of 6 cycles of chemotherapy
    - Minimum of 9 weeks of taxane
    - Anthracyclines and alkylating agents allowed
    - All chemotherapy prior to surgery
  - Minimum of 9 weeks of trastuzumab
    - Second HER2-targeted agent allowed
- Residual invasive tumour in breast or axillary nodes
- Randomisation within 12 weeks of surgery



## Stratification factors:

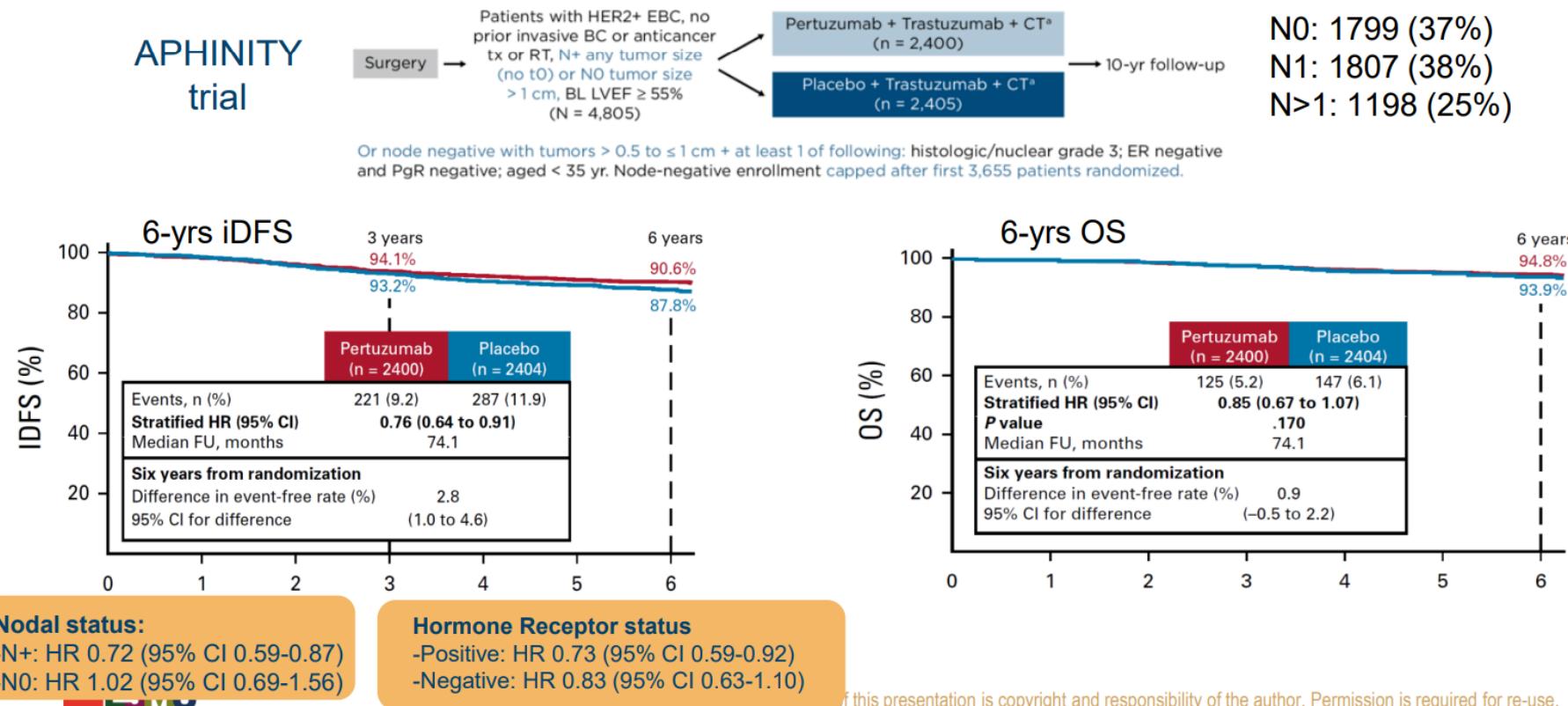
- Clinical presentation: Inoperable (stage cT4 or cN2-3) vs operable (stages cT1-3/N0-1)
- Hormone receptor: ER or PR positive vs ER negative and PR negative/unknown
- Preoperative therapy: Trastuzumab vs trastuzumab plus other HER2-targeted therapy
- Pathological nodal status after neoadjuvant therapy: Positive vs negative/not done

# KATHERINE: Invasive disease-free survival



# Bénéfice du Pertuzumab + trastuzumab adjuvant

## Dual HER2-blockade: Trastuzumab + Pertuzumab

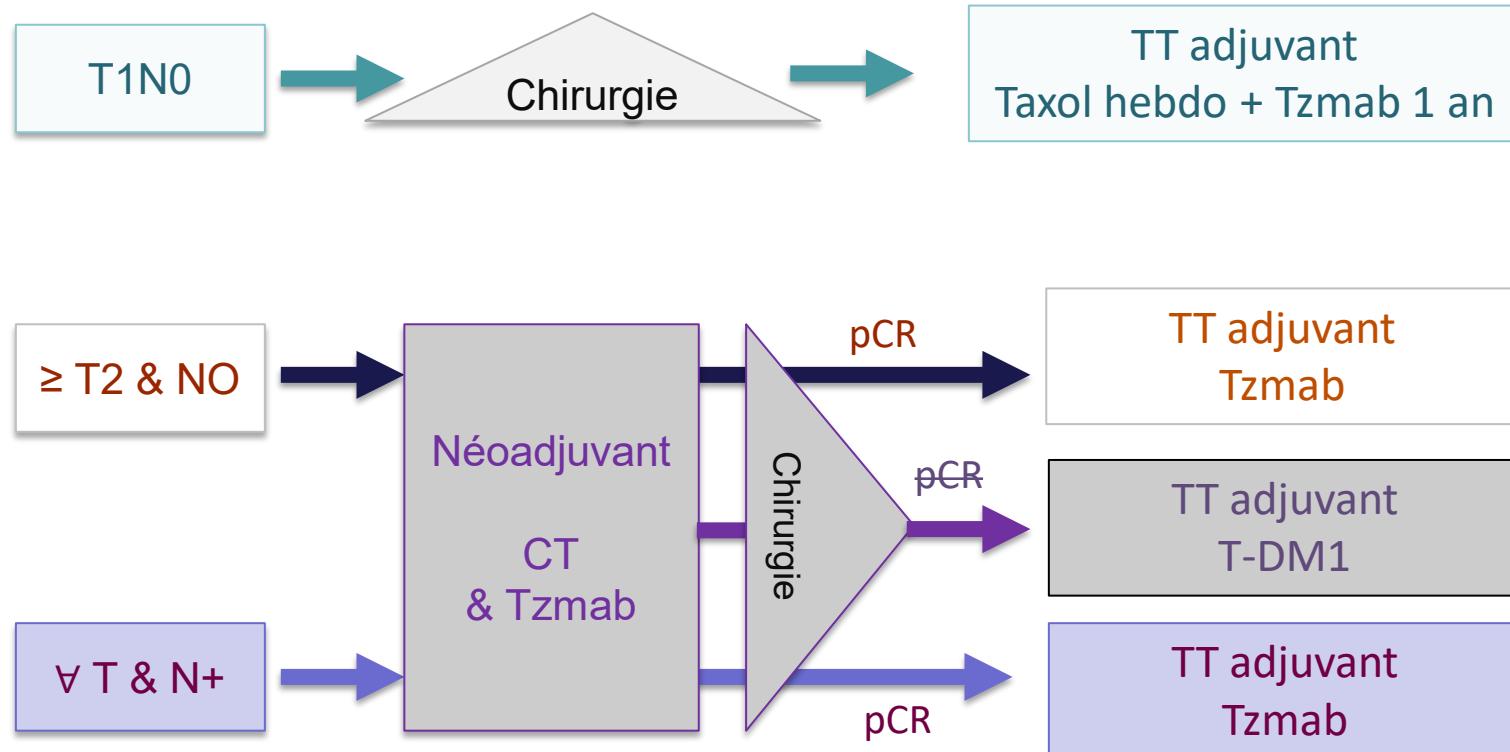


## POSOLOGIE et MODALITES d'ADMINISTRATION

Population	Posologie/voie d'administration	Surveillance particulière/commentaire
K sein métastatique	<p><b>Pertuzumab</b>  Dose de charge = <b>840 mg en perfusion IV en 60 minutes</b>  suivie  <b>Dose d'entretien = 420 mg</b>  toutes les <b>3 semaines en perfusion IV de 30 à 60 mn.</b>  <b>Perfusion IV.</b></p>	Treatment jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable même en cas d'arrêt du traitement par le docétaxel.
K sein néoadjuvant <sup>1</sup>	NE PAS ADMINISTRER en injection rapide ou bolus IV	3 à 6 cycles
K sein adjuvant <sup>1</sup>		Durée de traitement : un an (jusqu'à 18 cycles ou jusqu'à rechute de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable)

<sup>1</sup> SMR insuffisant → pas d'agrément aux collectivités.

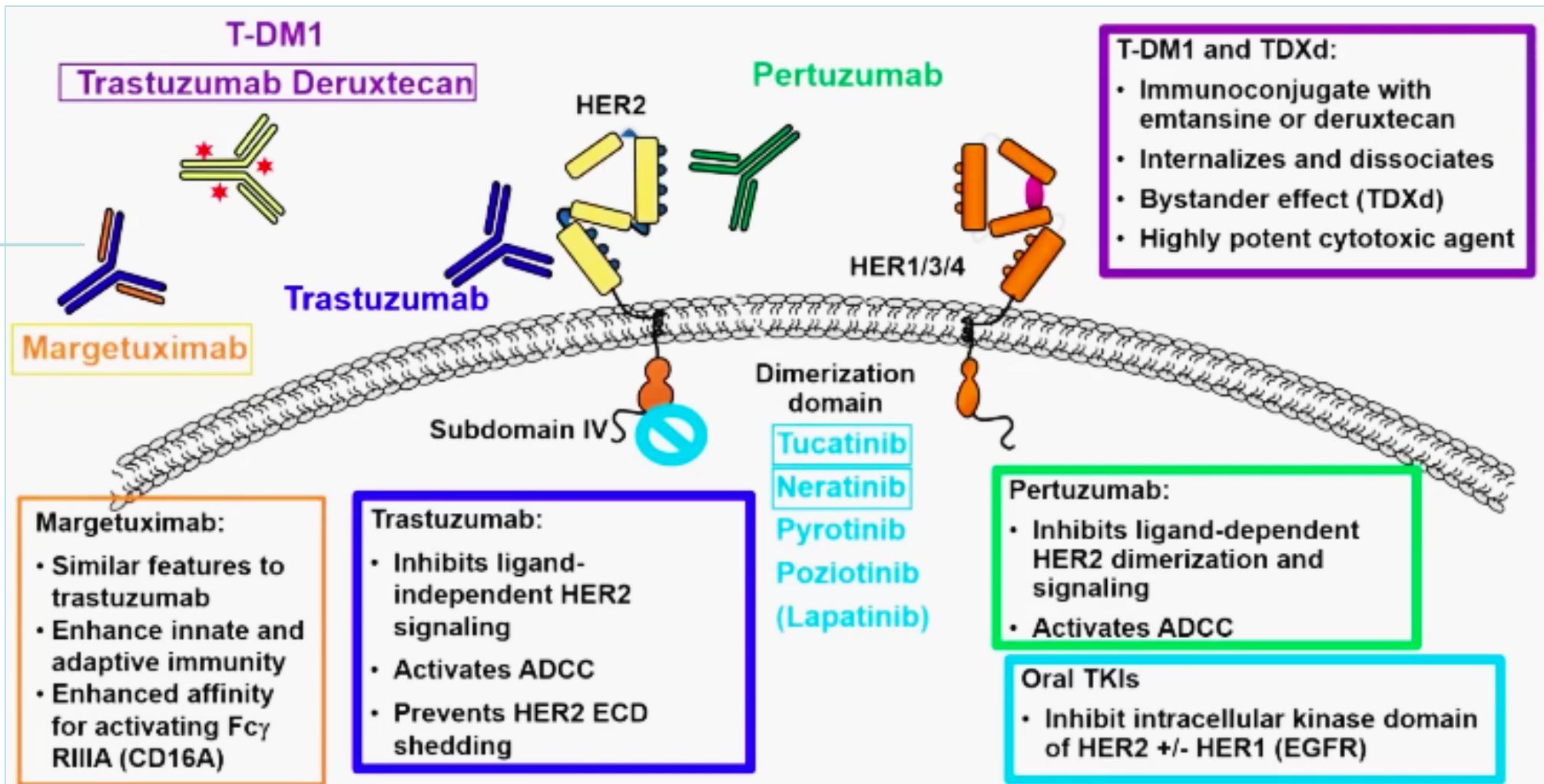
# Stratégies traitements anti-HER2 en phase précoce en France



# Accelerating progress from advanced to early breast

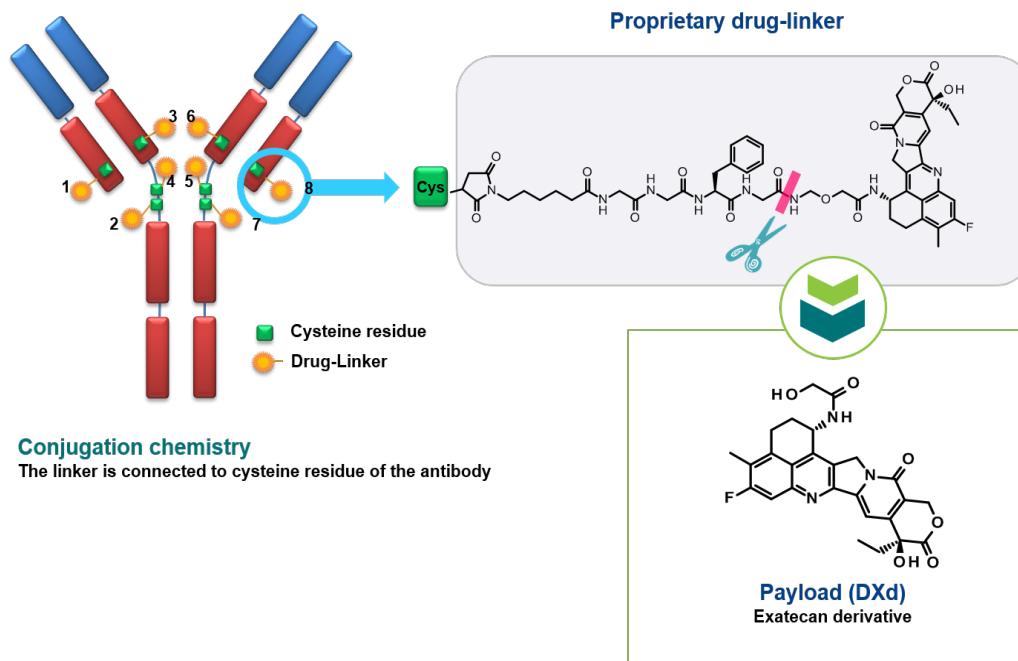
- Mieux identifier les patients qui pourraient bénéficier des nouvelles thérapeutiques

HER2 targeted agents:  
4 drugs approved  
in US since 12.2019



# Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a)

- Payload with a different mechanism of action
- High potency of payload
- High drug-to-antibody ratio (7–8)
- Payload with short systemic half-life
- Stable linker-payload
- Tumor-selective cleavable linker
- Bystander effect





## NEW Anti-HER-2 AGENTS

Recommendation: POSSIBLE OPTION (BUT WAITING FOR PHASE 3 TRIALS)

### DESTINY-Breast01 study design:

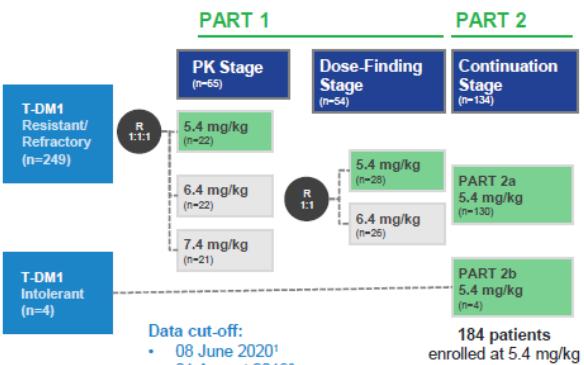
An open-label, multicentre Phase 2 study<sup>1,2</sup>

Population
• ≥18 years of age
• Unresectable and/or metastatic BC
• HER2 positive (centrally confirmed on archival tissue)
• Prior T-DM1
• Excluded patients with history of significant ILD
• Stable, treated brain metastases were allowed

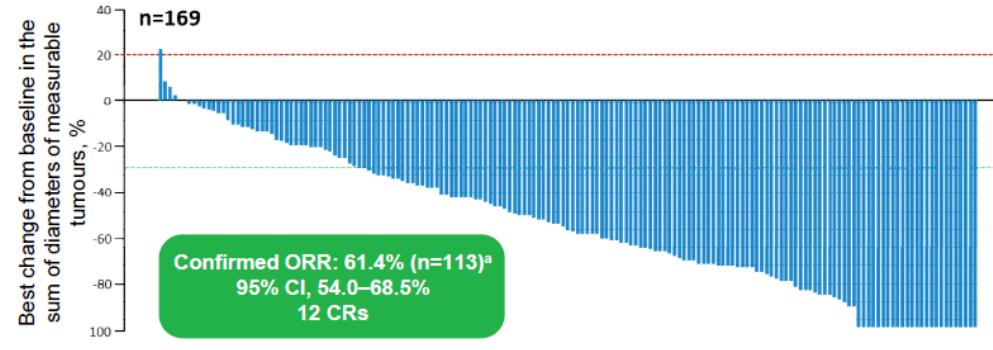
#### Endpoints

- Primary: confirmed ORR by independent central imaging facility review per RECIST v1.1
- Secondary: investigator-assessed ORR, DCR, DOR, CBR, PFS, OS, PK and safety

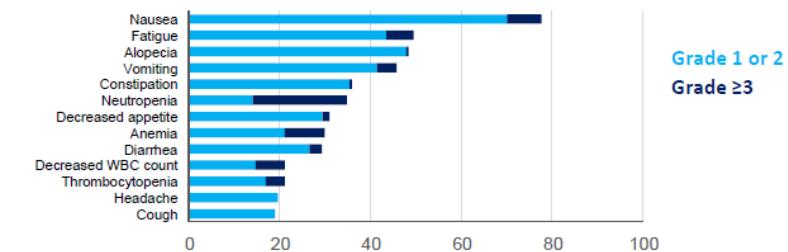
## DESTINY-Breast01 STUDY (TRASTUZUMAB DERUXTECAN)



### Best change in tumour size<sup>1</sup>



**MAJOR TOXICITY:**  
Potentially fatal  
Interstitial Lung  
Disease (ILD) /  
Pneumonitis (5 toxic  
deaths)<sup>1</sup>



ABC, advanced breast cancer; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; GoR, grade of recommendation; LoE, available level of evidence.

1. Modi S, et al. Presented at SABCS 2020; 2. Krop I, et al. Presented at SABCS 2019.

# Etude DESTINY-Breast 03

Première étude randomisée de phase 3 du T-DXd

Etude multicentrique en ouvert (NCT03529110)

## Patients

- Cancer du sein HER2-positif métastatique ou non résécable
- Antérieurement traité par trastuzumab et taxanes au stade avancé ou métastatique
- Pouvant avoir des métastases cérébrales traitées, cliniquement stables

## Facteurs de stratifications

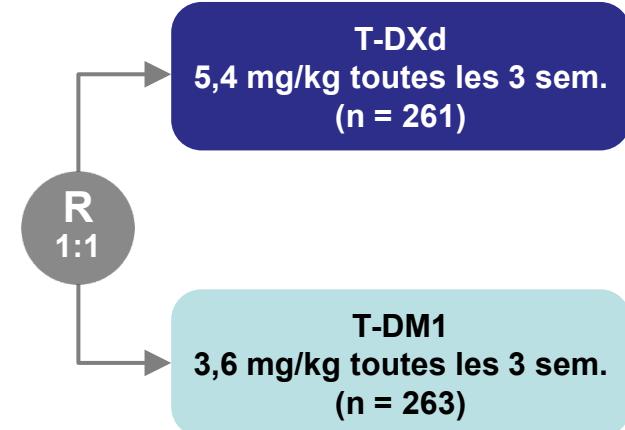
- Statut des récepteurs hormonaux
- Traitement antérieur par pertuzumab
- Maladie viscérale

## Analyse intermédiaire pour la SSP (date d'arrêt: 21 mai 2021)

- Limite d'efficacité pour la supériorité :  $p < 0,000204$  (sur la base de 245 événements)
- Recommandation de l'IDMC de lever l'aveugle (30 juillet 2021)

## Critère secondaire clé, SG : limite de l'efficacité :

$p < 0,000265$  (sur la base de 86 événements)



## Critère principal

- SSP (BICR)

## Critère secondaire principal

- SG

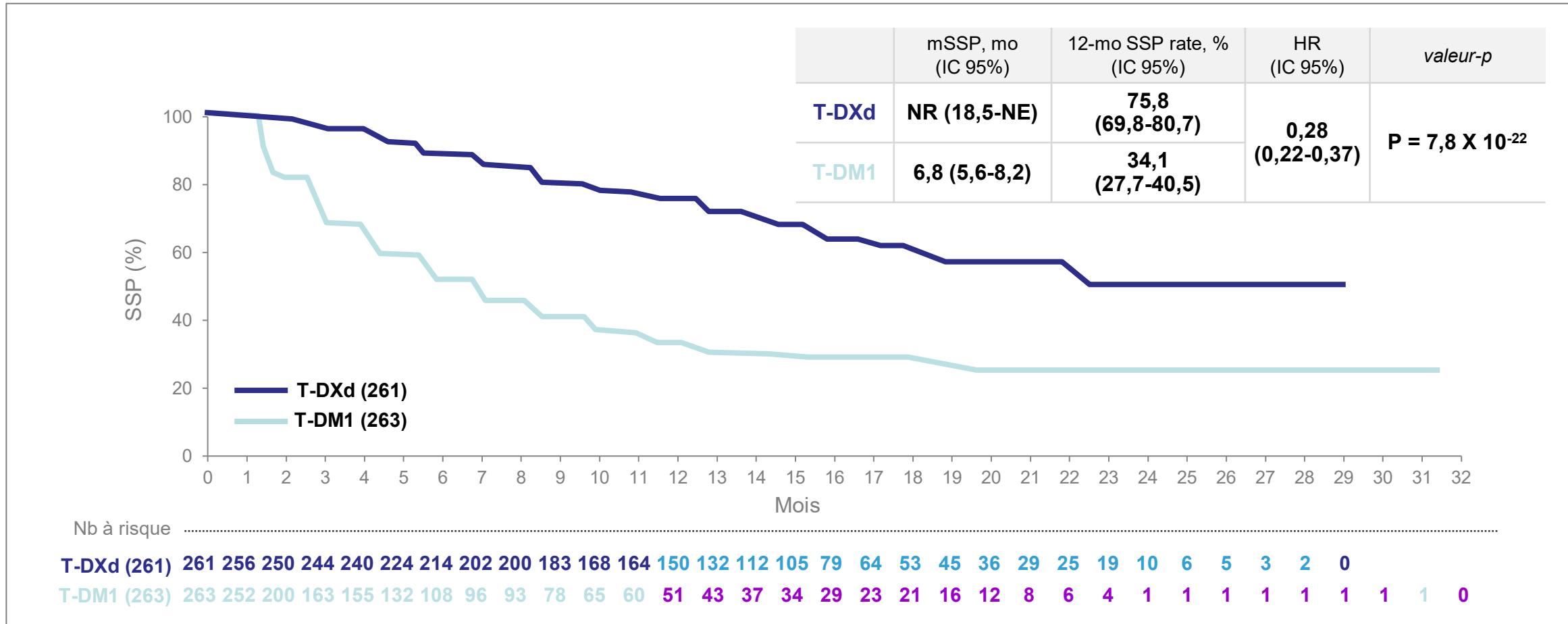
## Critères secondaires

- ORR (BICR et investigator)
- Durée de la réponse (BICR)
- SSP (investigator)
- Tolérance

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

# Etude DESTINY-Breast 03

Objectif principal: Survie Sans progression (selon Revue Centralisée Indépendante en aveugle)



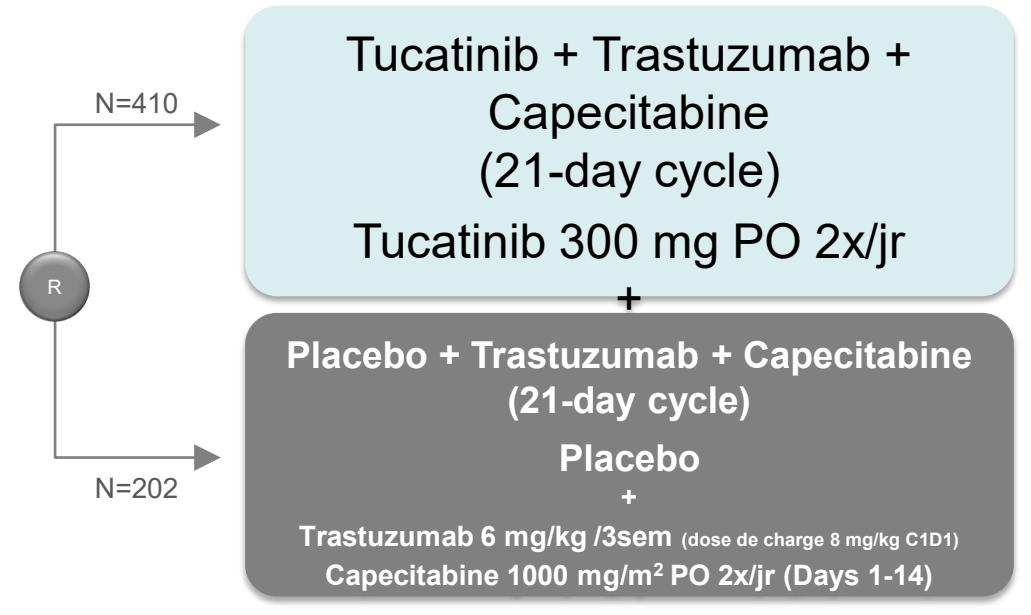
Suivi médian pour T-DXd de 15,5 mois (15,1-16,6) et pour T-DM1 de 13,9 mois (11,8-15,1)

# Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

## HER2CLIMB design de l'étude

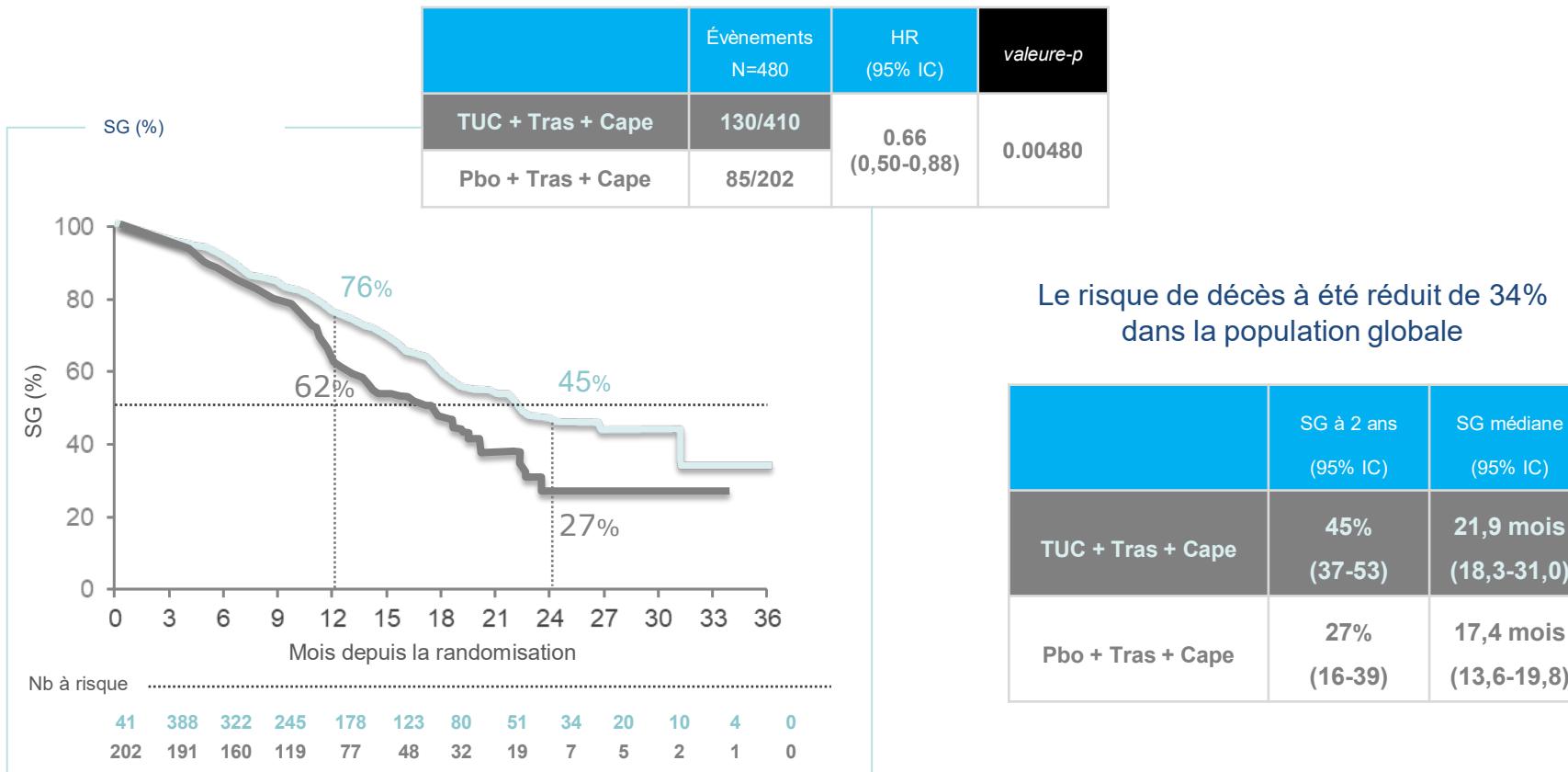
### Critères d'éligibilité

- Cancer du sein métastatique HER2+
- Patients prétraités par trastuzumab, pertuzumab et T-DM1
- ECOG 0 où 1
- IRM cérébrale à l'inclusion
  - Atteinte préalablement traitée et stable
  - Atteinte de novo ne nécessitant pas de prise en charge locale immédiate
  - Atteinte préalable et progressive mais ne nécessitant pas de prise en charge locale immédiate
  - Pas d'arguments pour une atteinte cérébrale



\*Facteurs de stratification : présence de métastases cérébrales (oui/non), ECOG (0 or 1), et région US ou Canada ou reste du monde)

# SG dans la population totale



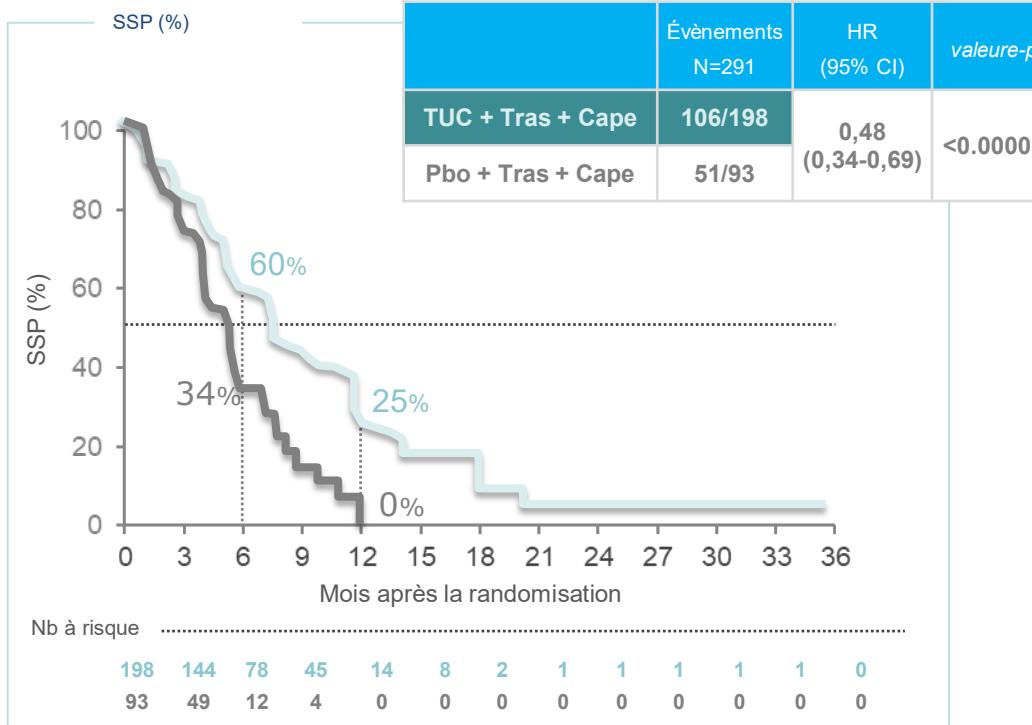
Murthy R. et al, SABCS 2019 GS1-01

Prespecified efficacy boundary for OS: p=0.0074

Was met at the first interim analysis

Data cut off : Sep 4, 2019

# SSP dans la population avec métastases cérébrales



Le risque de progression ou de décès à été réduit de 52% dans la population

	One-year FFS (95% CI)	Median PFS (95% CI)
TUC + Tras + Cape	25% (17-34)	7,6 mois (6,2-9,5)
Pbo + Tras + Cape	0%	5,4 mois (4,1-5,7)

Murthy R. et al, SABCS 2019 GS1-01

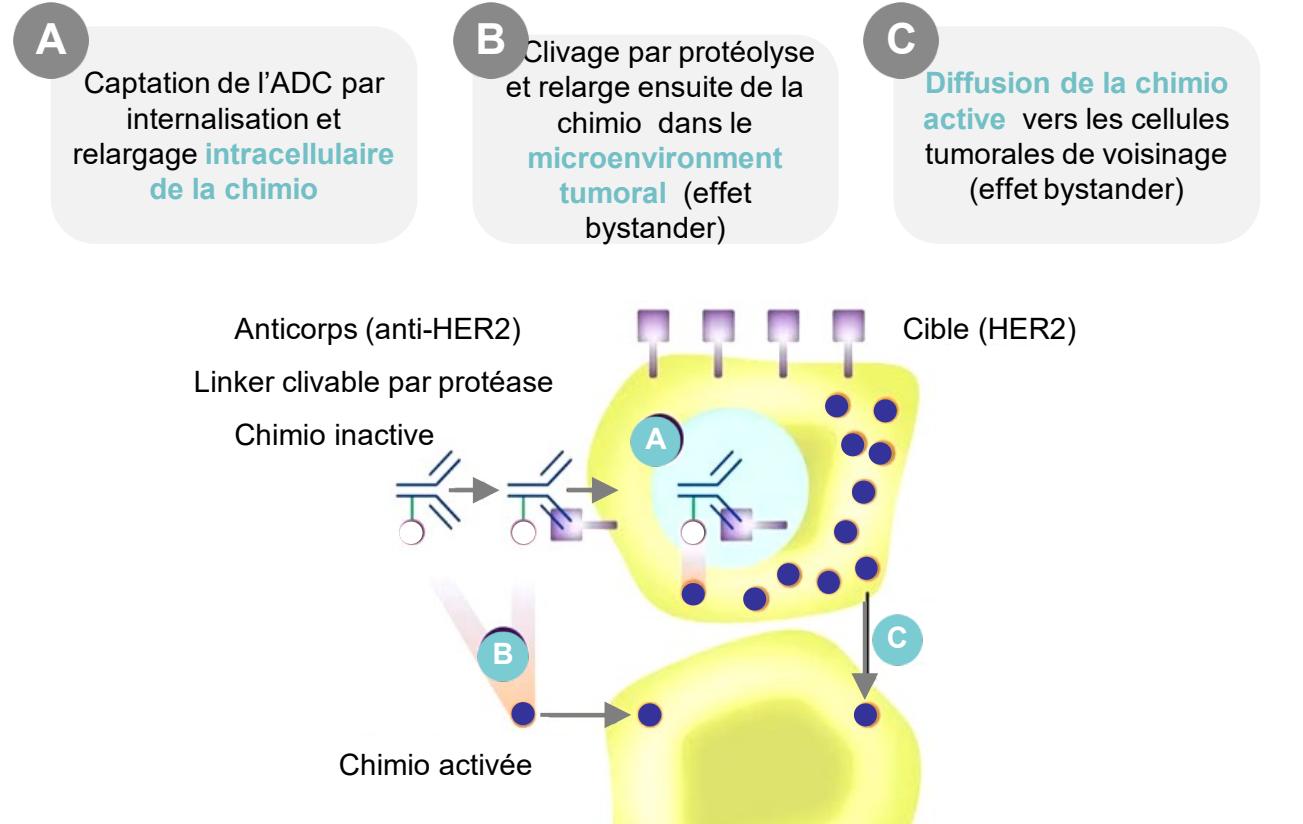
La limite d'efficacité pré-spécifiée pour la SSP: p=0.0080  
a été atteinte dès la première analyse (Data cut off : Sep 4, 2019)

# Essai TULIP

## Mécanisme d'action

- SYD985 est un anticorps conjugué (ADC) ciblant HER2 composé de trastuzumab couplé par un « linker » clivable à une chimio la duocarmycine (vc- seco-DUBA) :
  - Toxine active (DUBA) alkylant l'ADN
  - Ration Chimio/Anticorps (DAR) rallant de 2,4 à 2,8
- SYD985.002/TULIP est focalisé sur les cancer du sein métastatique ou localement avancés HER2 positif

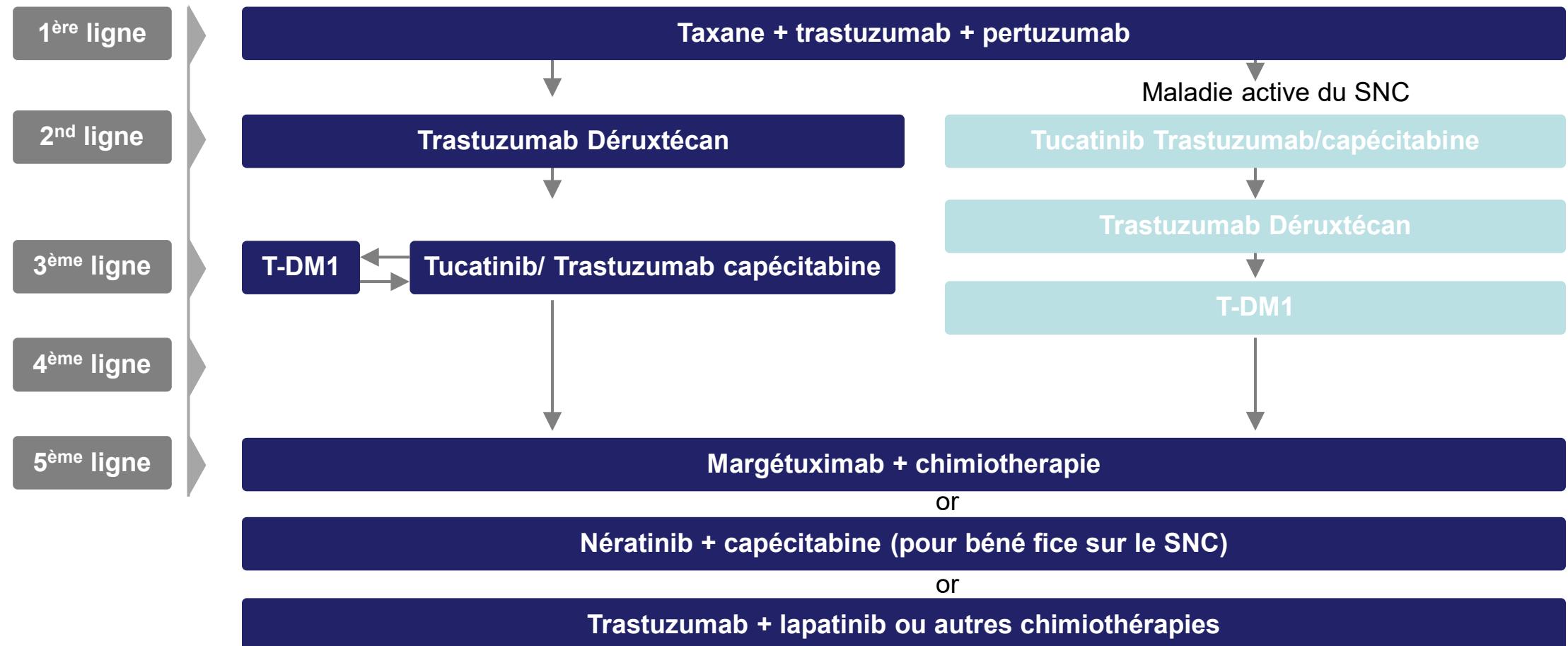
### 3-way Mechanism of action



Van der Lee et al. Mol Cancer Ther 14(3); 692-703, 2015

# Etude DESTINY-Breast 03

Proposition d'arbre décisionnel post-ESMO 2021 pour le cancer du sein métastatique HER2+

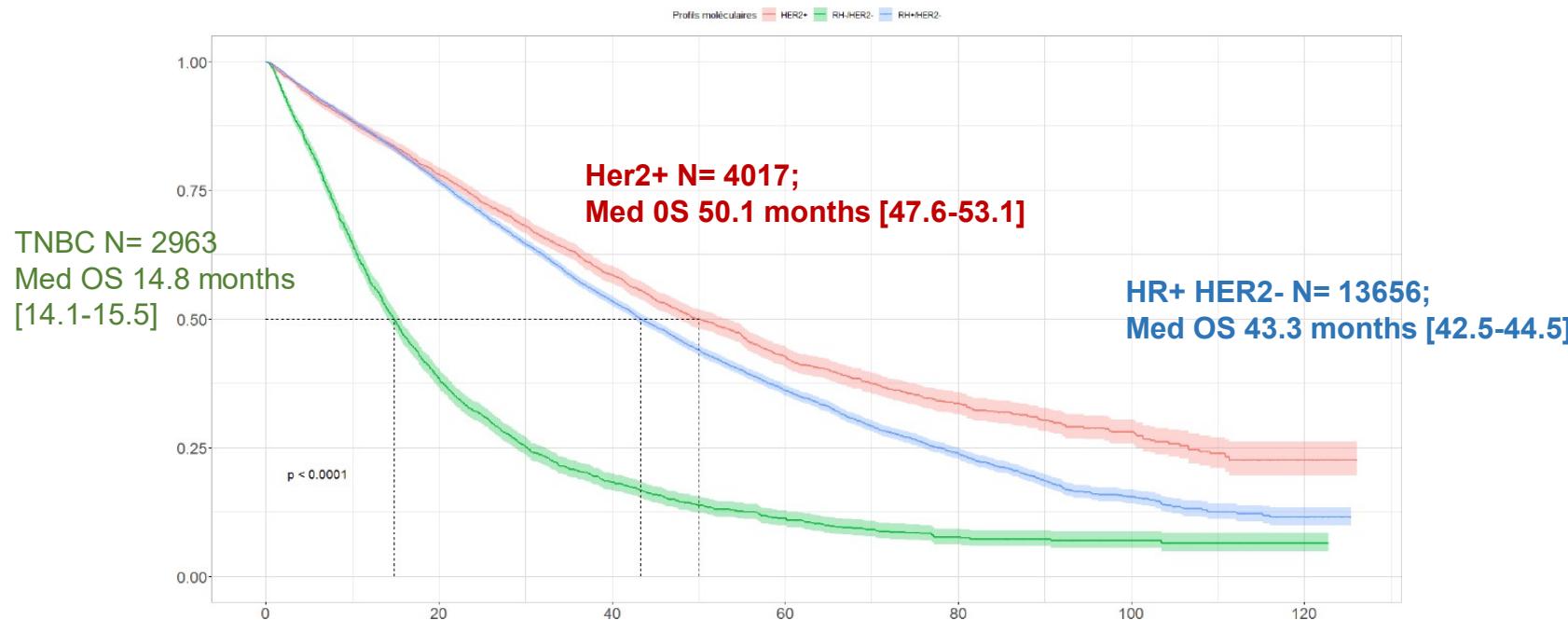


# Plan

- Cancer du sein RH+
  - Inhibiteur de CDK
  - Inhibiteur de mTOR
  - Nouveaux SERD
- Cancer du sein HER2+
  - Nouveaux ADC
  - Nouveaux TKI
- Cancer du sein triple négatif
  - ADC
  - Immunothérapie
  - Inhibiteur de PARP

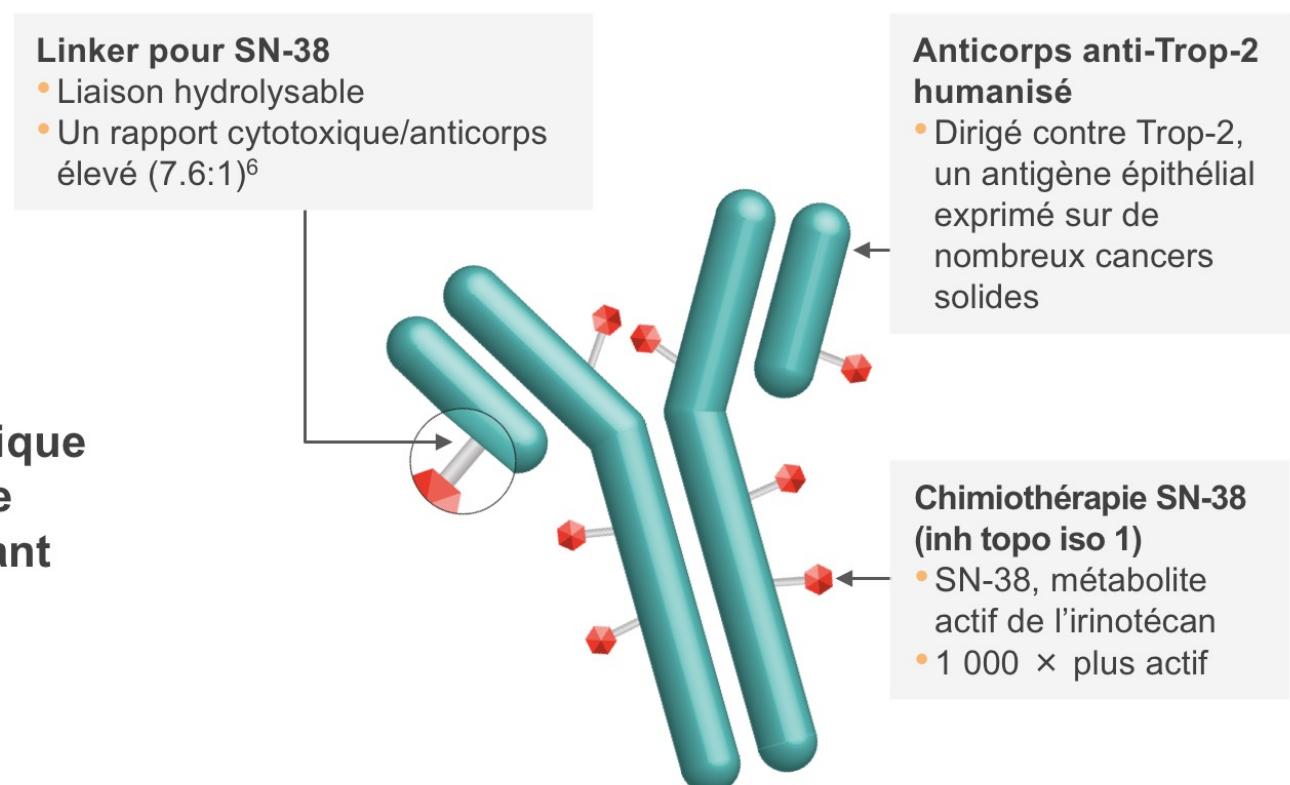
# Contemporary Outcomes of Metastatic Breast Cancer Among 22,000 Women From the Multicentre ESME Cohort 2008-2016

French National multicenter ESME COHORT N= 22000 included 2008-2016



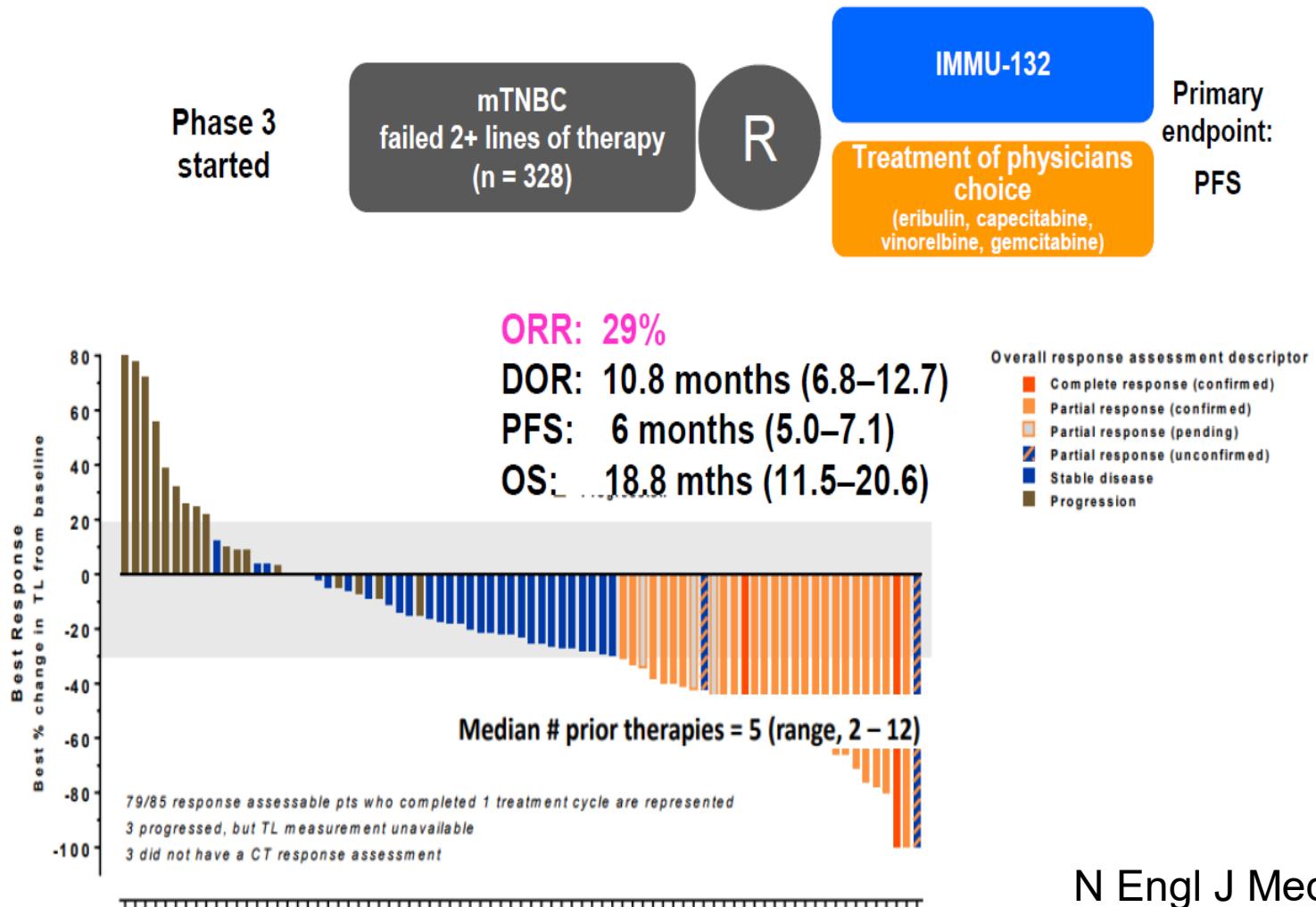
# Sacituzumab govitécan : un nouvel anticorps conjugué dirigé contre Trop-2

- 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<sup>1,2</sup> (*croissance, survie cellulaire*)
- SG se distingue par<sup>3-6</sup>
  - 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 métastatique<sup>7</sup>



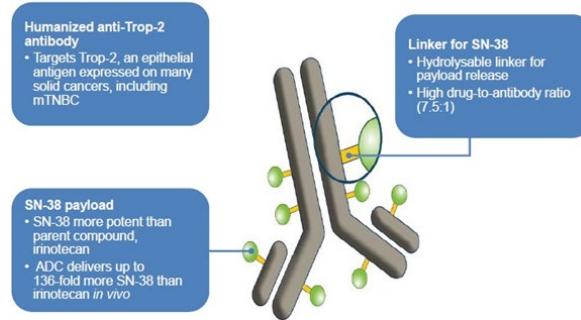
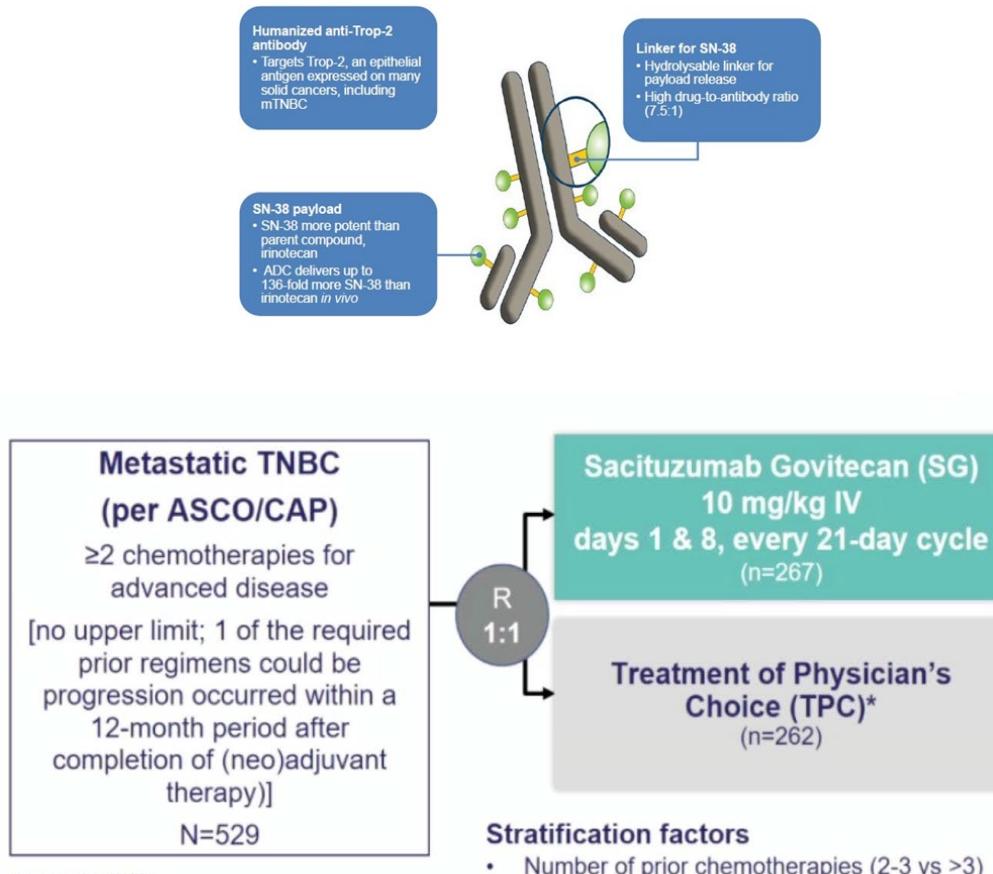
1. Vidula N et al. J Clin Oncol 2017;35:15(suppl):abstr. 1075. 2. Ambrogi et al. PLoS One 2014;9(5):e96993. 3. Goldenberg DM et al. Expert Opin Biol Ther 2020;20(8):871-85. 4. Nagayama A et al. Ther Adv Med Oncol 2020;12:1758835920915980. 5. Cardillo TM et al. Bioconjugate Chem 2015;26:919-31. 6. Goldenberg DM et al. Oncotarget 2015;6:22496-512. 7. Press Release. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-hziy-metastatic-triple-negative-breast-cancer>. Accessed August 26, 2020.

# New ADCs in TNBC: IMMU-132 (sacituzumab)

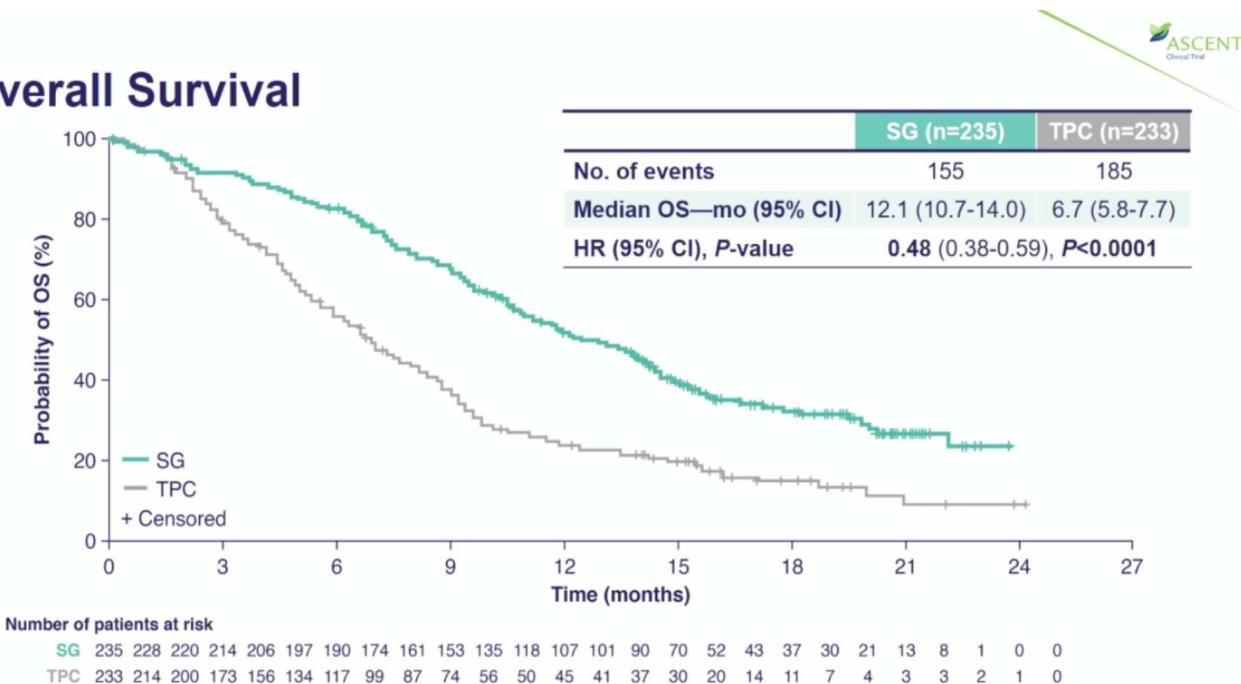


N Engl J Med. 2019 Feb 21;380(8):741-751.

# Sacituzumab Govitecan: Phase III ASCENT



## Overall Survival



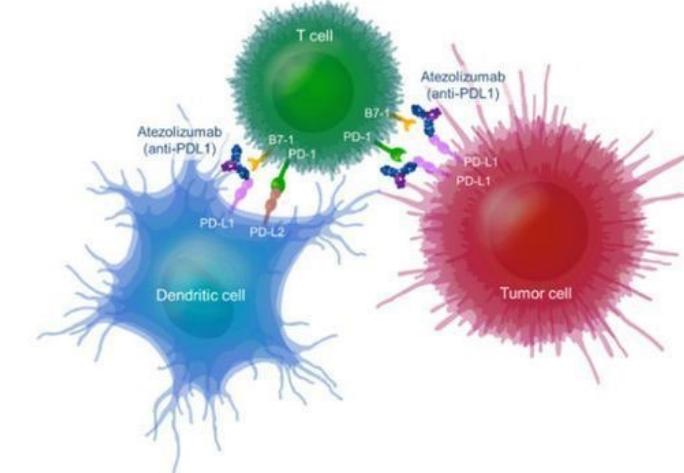
Assessed by independent central review in the brain metastases-negative population.  
 OS, overall survival; SG, sacituzumab govitecan; TPC, treatment of physician's choice.

# Les anti-PD1/PD-L1 en monothérapie pour les cancers du sein triple négatifs

## Phases précoce : des résultats prometteurs

Anti-PD1/PDL1	RR %	% PDL1+	RR% (PDL1+)
<b>Pembrolizumab</b>			
Keynote 12	18.5	100	18.5 <sup>1</sup>
Keynote 086 A	5.3	61.8	5.7 <sup>2</sup>
Keynote 086 B	21.4	100	21.4 <sup>2</sup>
<b>Atezolizumab</b>			
Tous	10	80	12 <sup>3</sup>
1 <sup>ière</sup> ligne	24		24
2 <sup>ème</sup> ligne	6		
<b>Avelumab</b>	5.2	18	22 <sup>4</sup>

- ROR de 5 à 24 %
- ROR 1L > ROR 2L ou +
- Faible rôle du statut PDL1+



<sup>1</sup> PDL1+: stroma ou >1% cellules tumorai

<sup>2</sup> CPS >1% ratio tumeur, Ly, Ma/nbre cellule tumorale

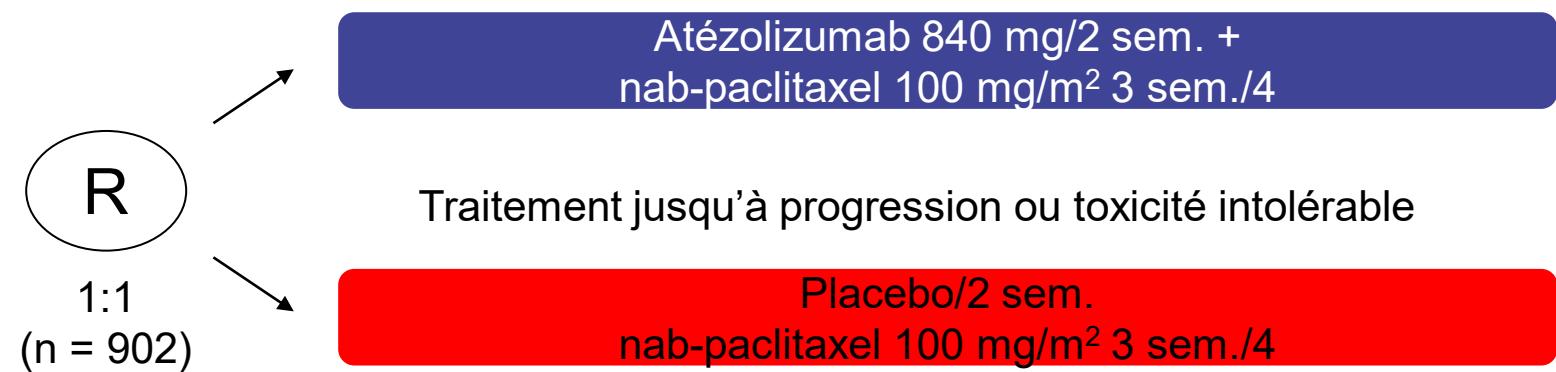
<sup>3</sup> PDL1+ >1% cellules immunitaires

<sup>4</sup> PDL1+ >10% sur les cellules immunitaires

# Essai IMpassion130

## Méthodologie

- Femmes atteintes de cancer du sein M+/localement avancé triple-négatif
- Pas de chimiothérapie antérieure



### Facteurs de stratification

- Présence de métastases hépatiques (oui/non)
- Traitement antérieur par taxane (oui/non)
- Statut tumoral PD-L1 (IC 0 versus IC 1/2/3)

### Cocritères d'évaluation principaux

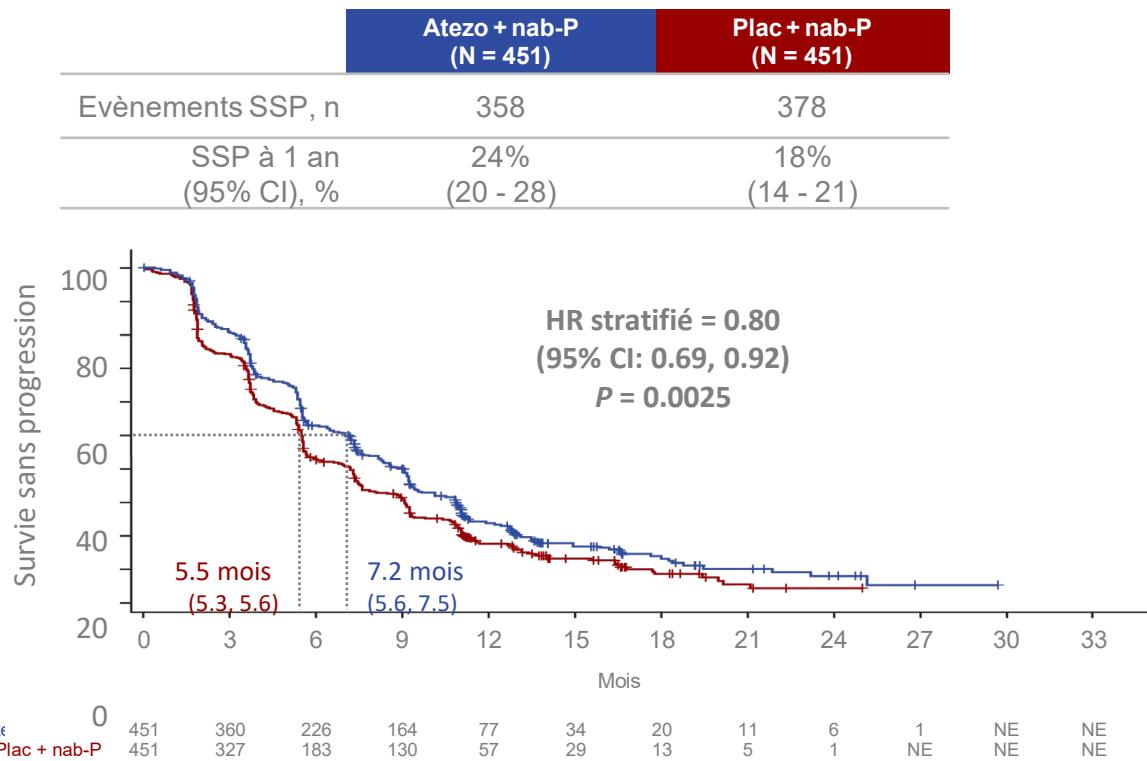
- SSP (RECIST 1.1, ITT et sous-groupe PD-L1)
- SG (ITT et sous-groupe PD-L1)

### Critères secondaires

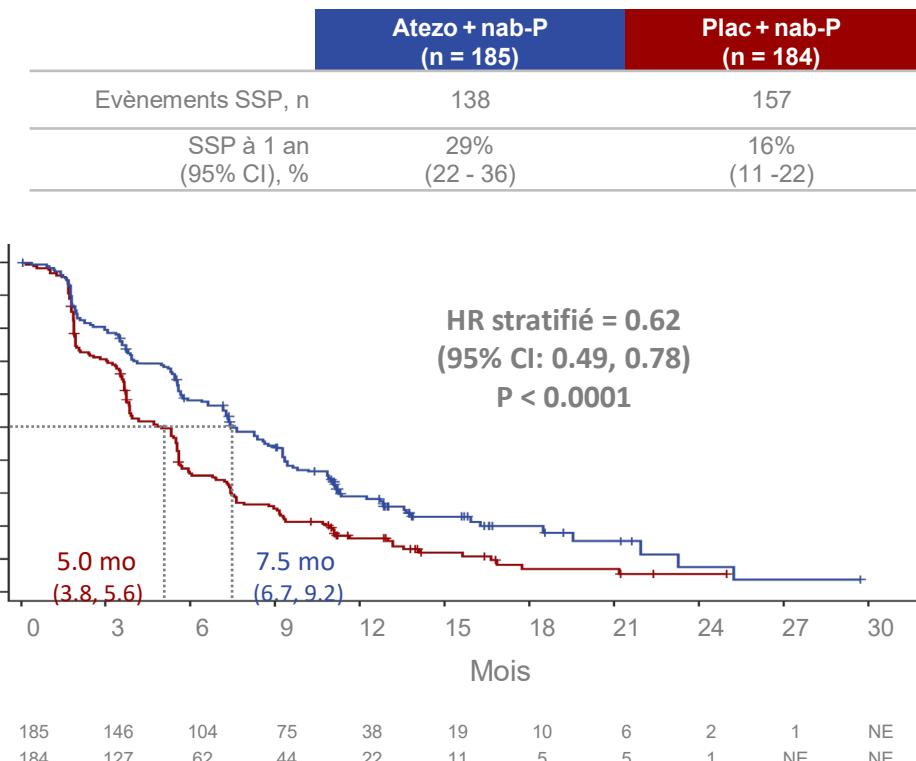
- ORR
- Durée de réponse
- Temps jusqu'à détérioration du *Global Health status/Health-Related Quality of Life*

# IMpassion130 : critères de jugement principaux

## SSP pour la population en ITT



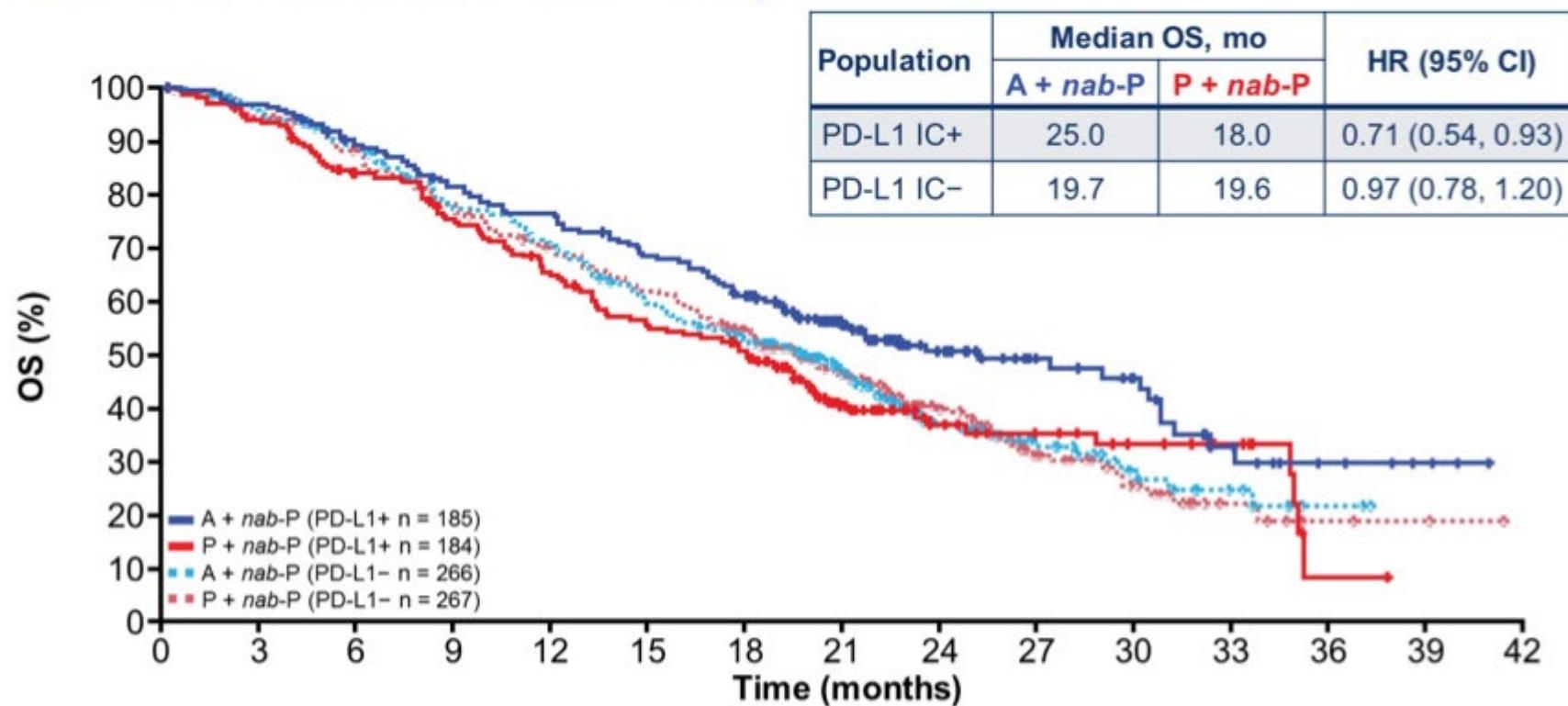
## SSP pour la population PD-L1+



Schmid et al. N Engl J Med 2018; 379:2108-2121  
 Schmid et al. Lancet Oncol 2020; 21: 44

## IMPASSION 130: aucun intérêt si IHC PD-L1 négative

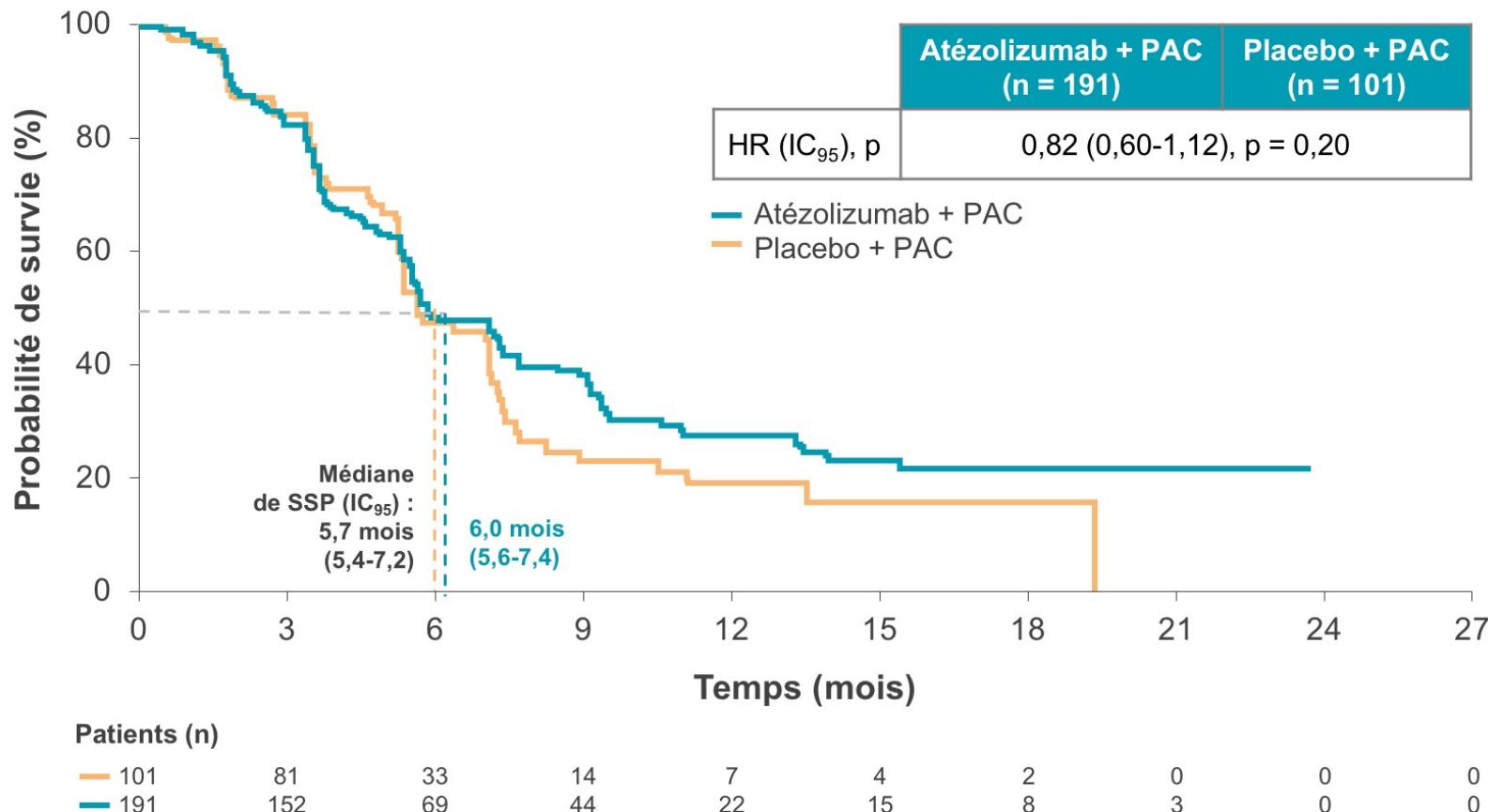
### Comparison of OS in PD-L1+ and PD-L1- Populations



Clinical cutoff date: January 2, 2019.

## Résultats de survie sans progression (SSP) dans la population PD-L1+

- Événements chez 61 % des patients (cut-off : 15 nov. 2019)
- Résultats négatifs

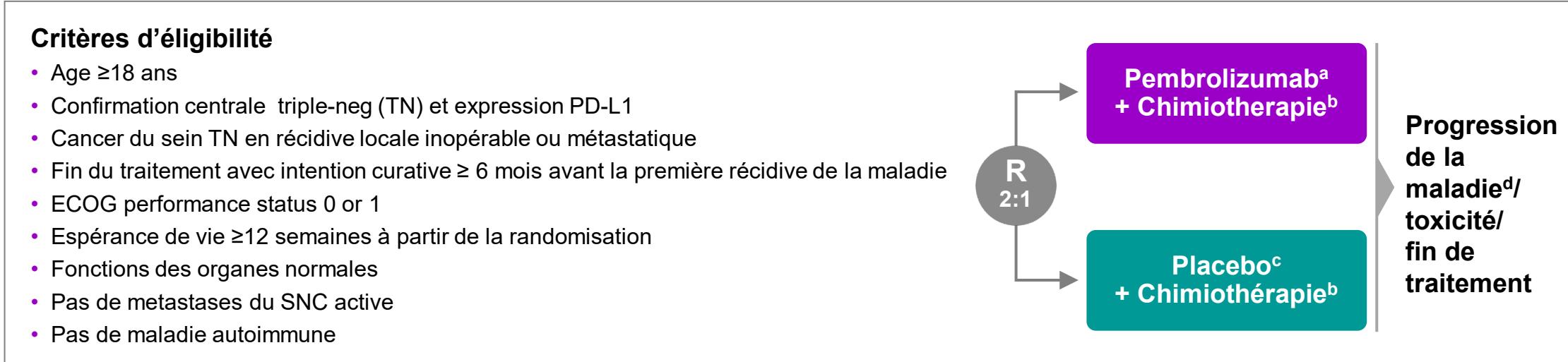


# EMA

- On 1 October 2020, the European Medicines Agency (EMA) reminded physicians to use atezolizumab only in combination with nab-paclitaxel and not with conventional paclitaxel when treating patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) that cannot be surgically removed.

# Etude de phase 3 KEYNOTE-355 évaluant pembrolizumab plus chimiothérapie vs placebo plus chimiothérapie en première ligne de traitement pour les cancers du sein avancés triple-négatifs

## KEYNOTE 355 - Design



J. Cortes Lancet 2020; 396: 1817–28

### Stratification :

- Chimiothérapie (taxane vs gemcitabine-carboplatin)
- Expression tumorale PD-L1 (CPS≥1 vs CPS<1)<sup>e</sup>
- Pré-treatment avec la même chimiothérapie (neoadjuvant ou adjuvant (oui vs non)

<sup>a</sup>Pembrolizumab 200mg IV /3sem

<sup>b</sup>Schémas de chimiothérapie :

- Nab-paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> IV à J 1, 8, et 15 tous les 28 jours
- Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> IV à J 1, 8, et 15 tous les 28 jours
- Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>/carboplatine AUC 2 à J 1 et 8 tous les 21jours

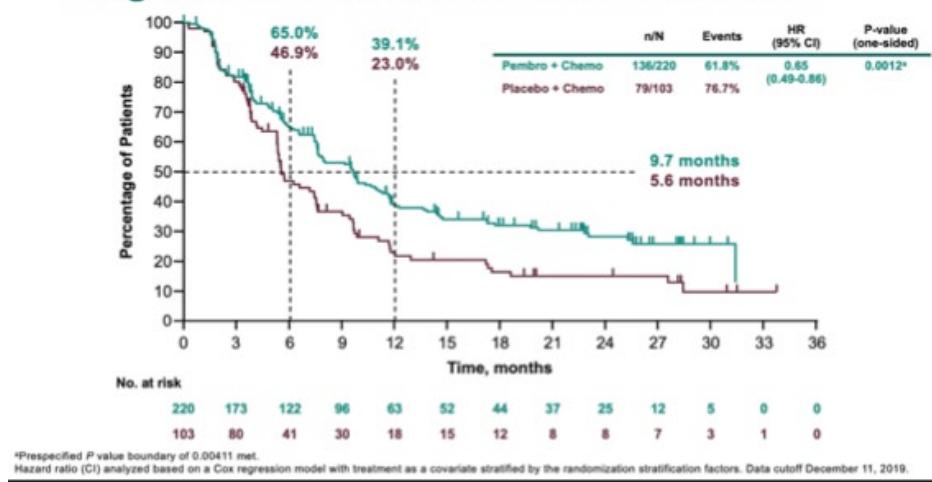
<sup>c</sup>Sérum Phy

<sup>d</sup>Traitement pouvant être poursuivi jusqu'à la confirmation de la progression

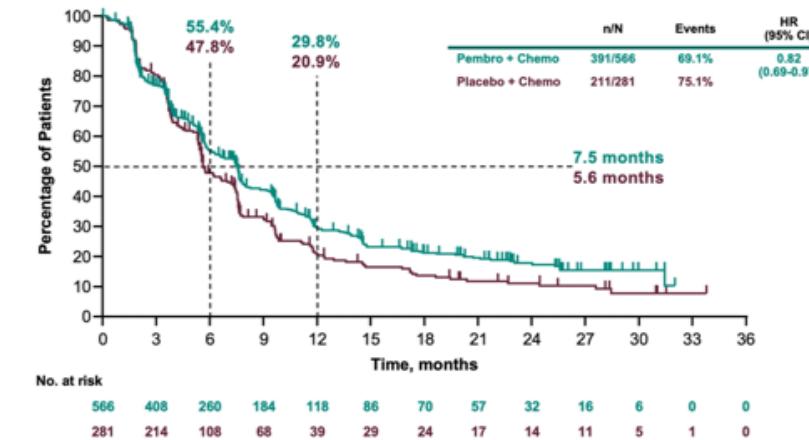
<sup>e</sup>PD-L1 CPS au cutoff de 10n'était pas un facteur de stratification

# MK34-75 355 : Association chimiothérapie +/- Pembrolizumab TN en première ligne

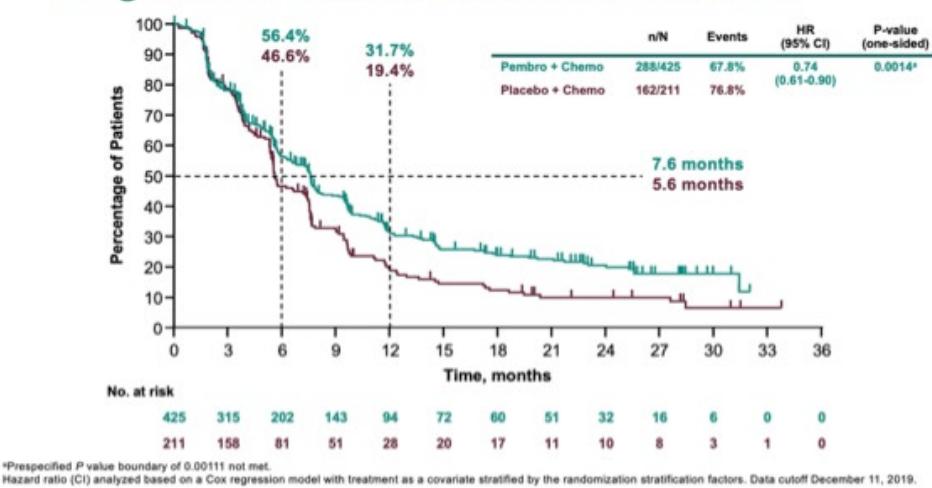
## Progression-Free Survival: PD-L1 CPS $\geq 10$



## Progression-Free Survival: ITT



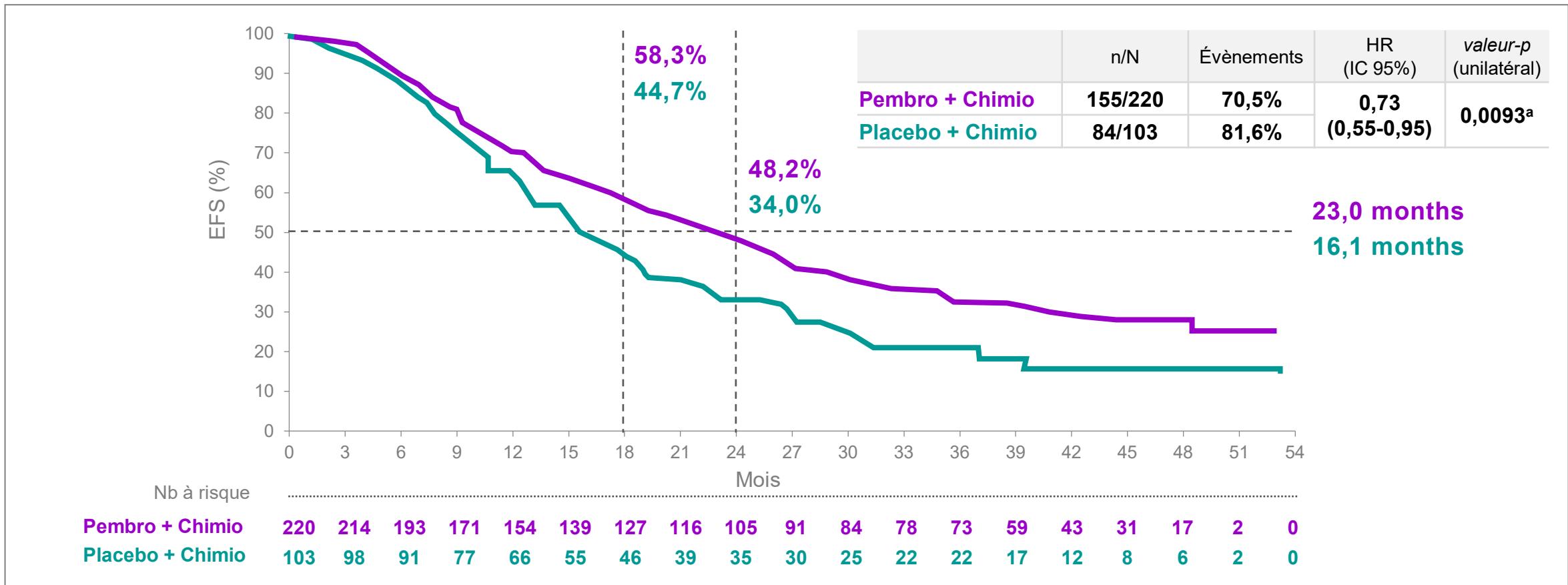
## Progression-Free Survival: PD-L1 CPS $\geq 1$



Ajout du pembrolizumab  
augmentation de la PFS de 5,6 à  
9,7 mois

# Etude de phase 3 KEYNOTE-355 évaluant pembrolizumab plus chimiothérapie vs placebo plus chimiothérapie en première ligne de traitement pour les cancers du sein avancés triple-négatifs

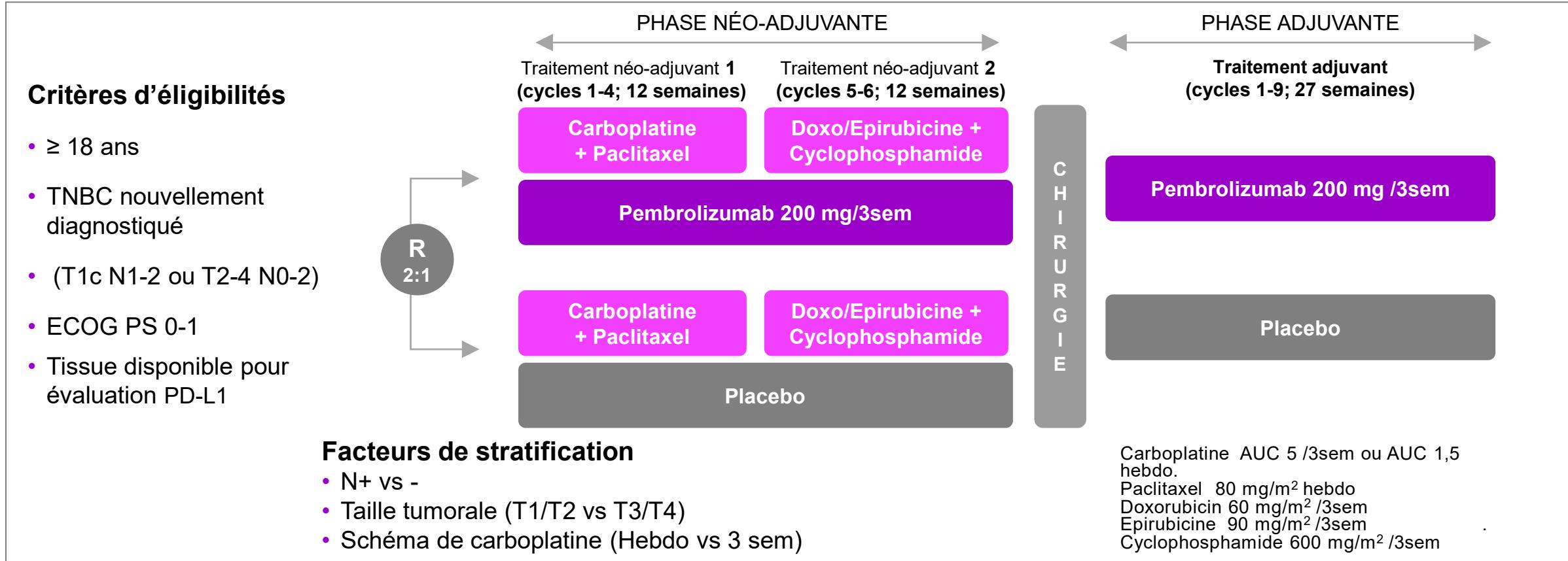
Survie globale dans la population PD-L1 CPS  $\geq 10$



a : borne pré-spécifiée de valeur de p = 0,0113 atteinte

- **Cancer du sein triple négatif : la HAS autorise le Keytruda en accès précoce**
- 5 novembre 2021
- **La HAS autorise l'accès précoce post-AMM à un second traitement pour les personnes atteintes d'un cancer du sein triple négatif au stade métastatique ou localement avancé, le Keytruda (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie, en première ligne pour un sous-groupe de patientes différent de celui qui pourra bénéficier du Trodelvy.** Cette autorisation permet d'apporter une nouvelle option thérapeutique aux femmes concernées dès à présent, sans attendre l'inscription au remboursement qui va être instruite dans la foulée de l'AMM obtenue le 19 octobre dernier.

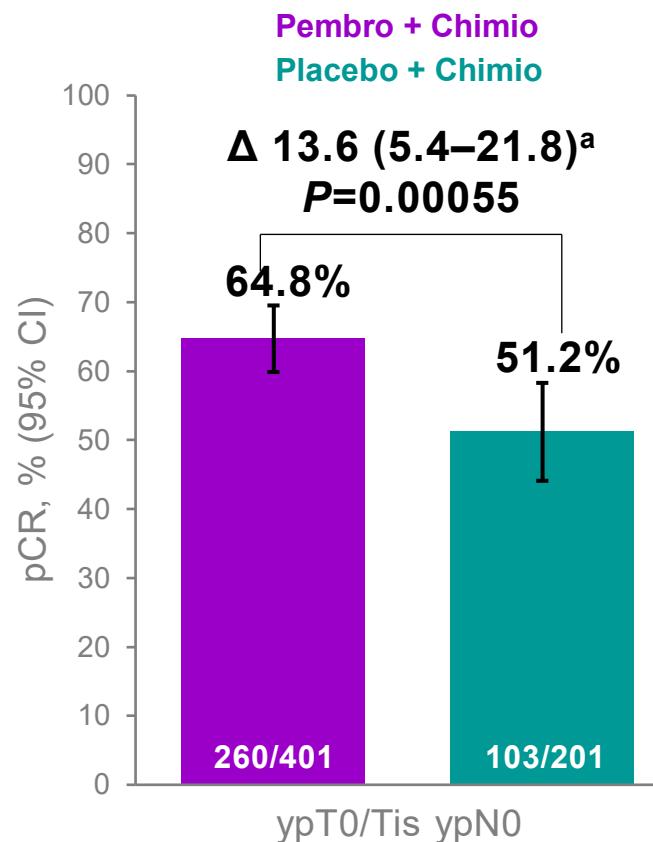
# KEYNOTE-522 : pembrolizumab ou placebo avec la chimiothérapie néoadjuvante et en adjuvant dans les cancers du sein TNBC



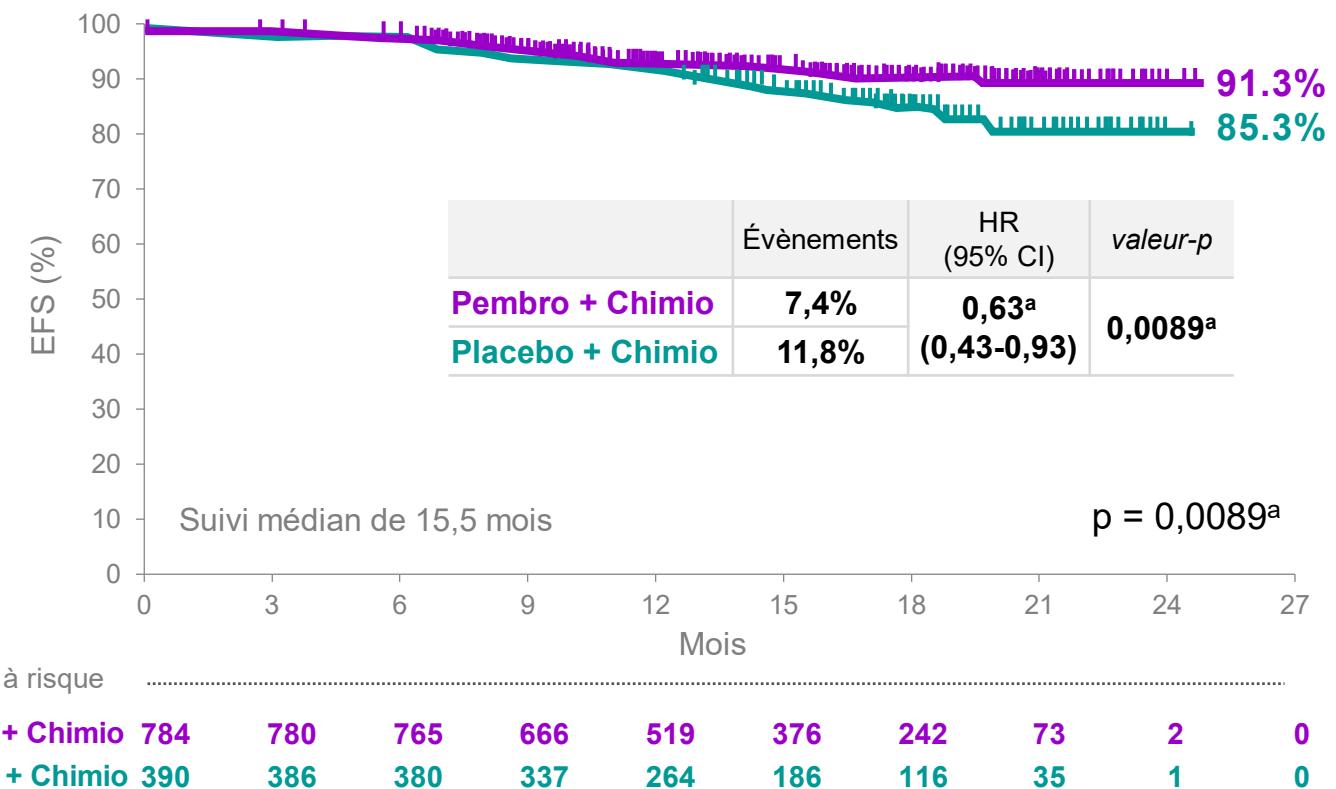
➤ Double objectif primaire: pCR et Survie Sans Evenement

# KEYNOTE-522 : Analyses antérieures

Taux de pCR à AI1  
(Analyse Intermédiaire)

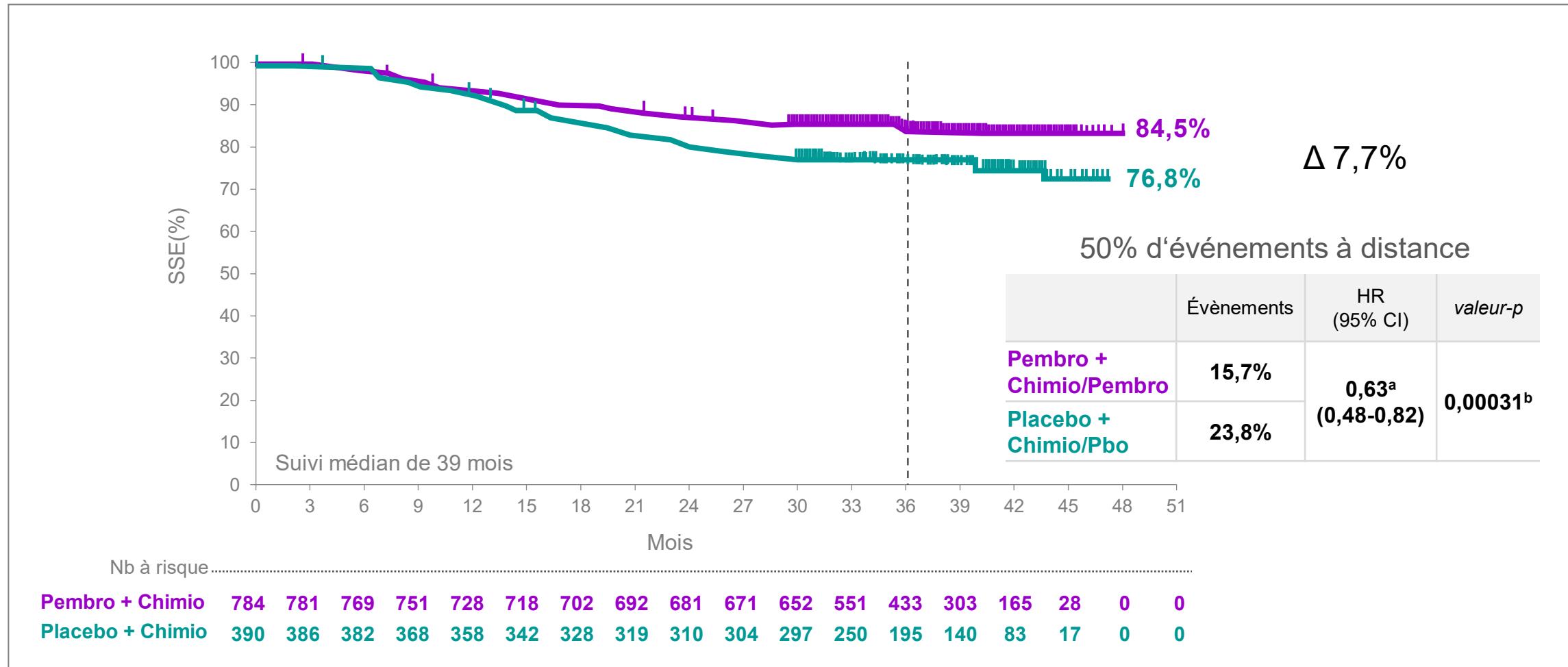


Survie sans événement à AI2  
(Analyse Intermédiaire)

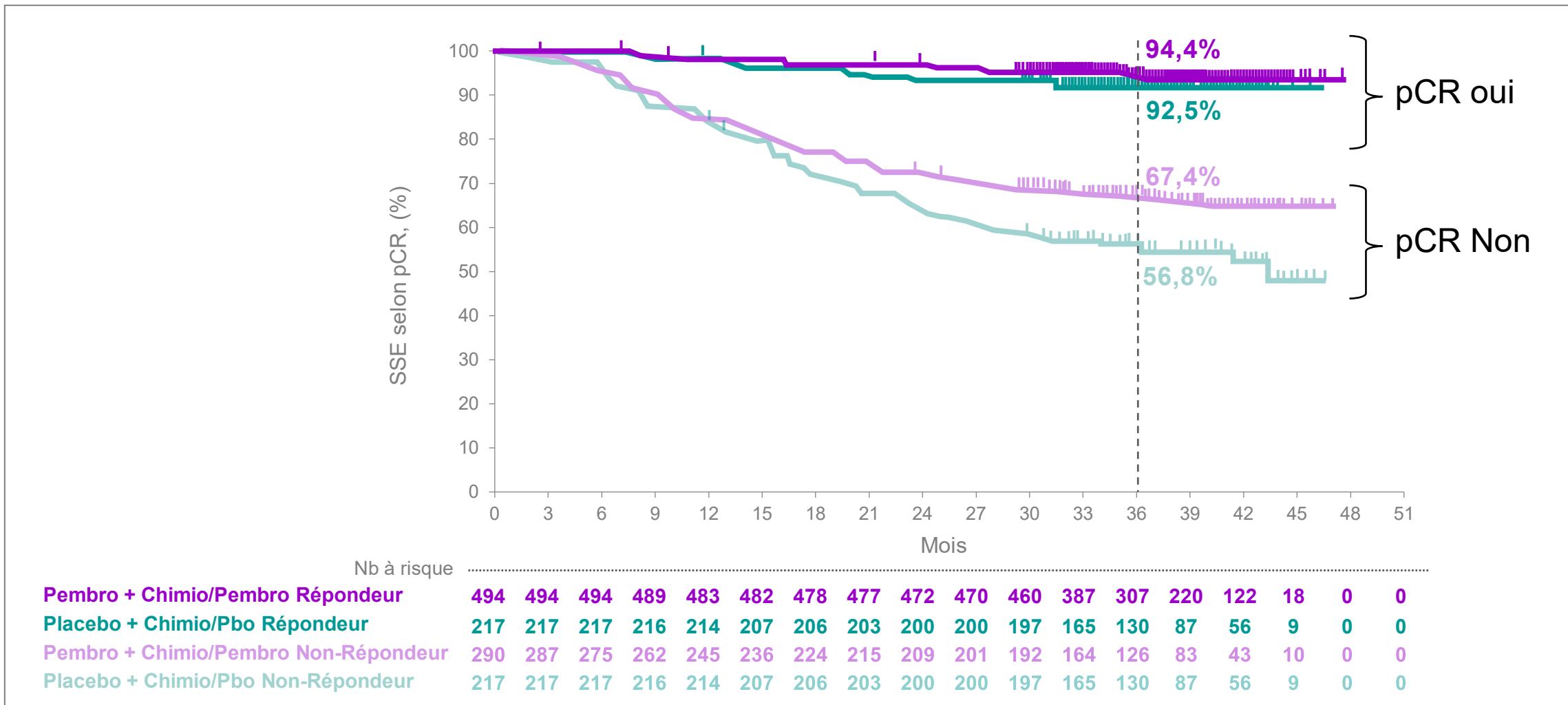


<sup>a</sup>La limite préspécifiée de valeur de p de 0,000051 n'a pas été atteinte à cette analyse(première analyse intermédiaire pour la SSE).

# KEYNOTE-522 : Survie Sans Evénement à l'analyse finale (AI4)



# KEYNOTE-522 : SSE selon la pCR (ypT0/Tis ypN0)



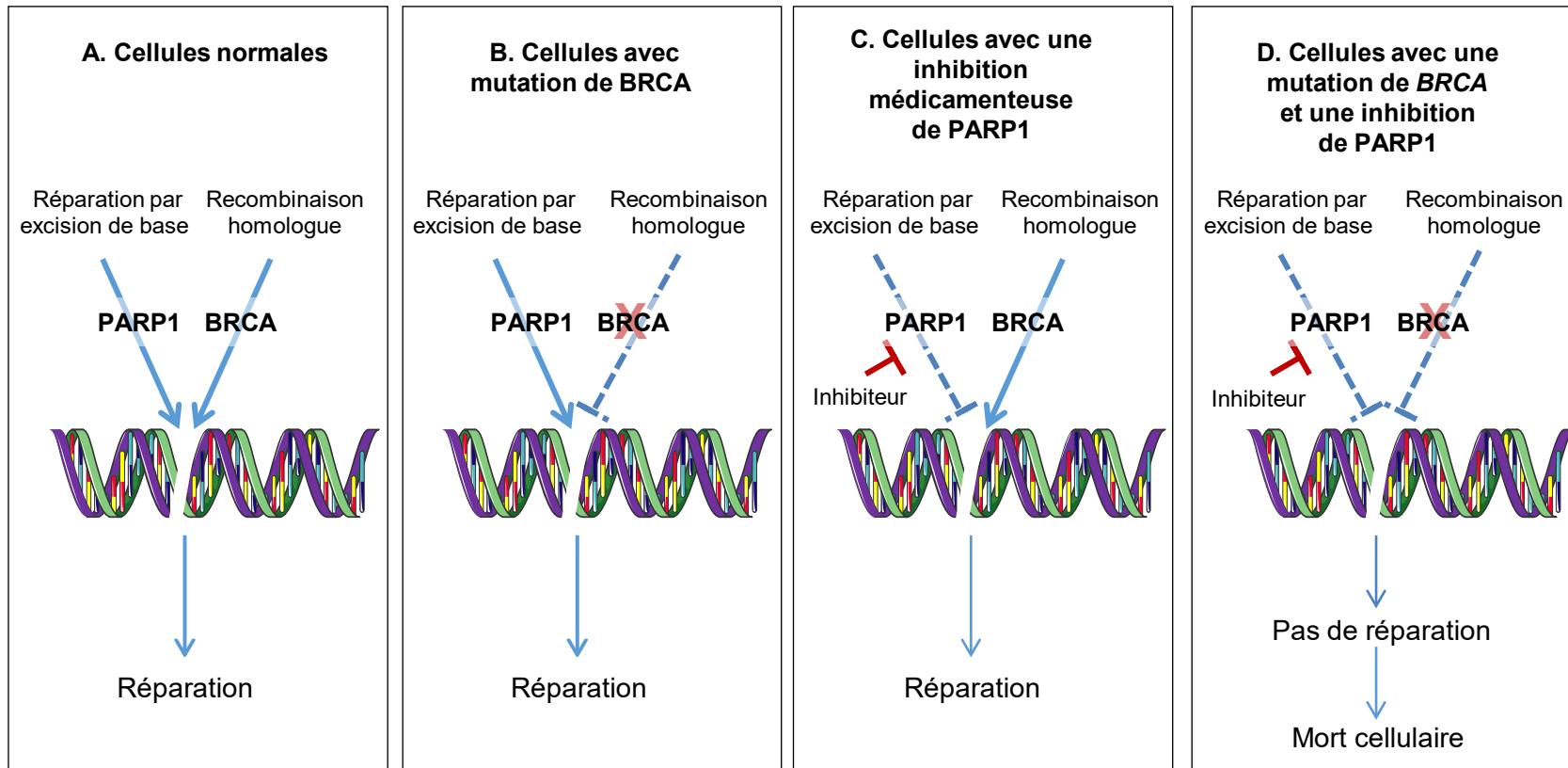
Data cutoff date : 23 mars 2021.

# Conclusion

- On **July 26, 2021**, the Food and Drug Administration approved pembrolizumab (Keytruda, Merck) for high-risk, early-stage, triple-negative breast cancer (TNBC) in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery

# Cancers du sein triple négatifs et RH+

## Voie BRCA altérée : concept d'inhibition de PARP et létalité synthétique



â Chez les patientes avec mutations de BRCA, les inhibiteurs de PARP bloquent les voies de réparation de l'ADN

# Phase III Trial designs

- HER2- MBC
- gBRCAm
- Prior anthracycline and taxane
- ≤ 2 prior CT lines in MBC
- ER+ disease progressed on ≥ 1 ET, or not suitable
- If prior platinum use:
  - No evidence of progression during TT in advanced setting
  - ≥ 12 months since (neo)adjuvant setting

Olaparib  
300 mg Tablets  
bd

- CT TPC
- Capecitabine
  - Eribulin
  - Vinorelbine

- Patients with locally advanced or metastatic breast cancer
- Germline BRCA1 or BRCA2
- Prior anthracycline and taxane
- ≤ 2 prior CT lines in MBC
- ER+ disease progressed on ≥ 1 ET
- Stratification factors:
  - # prior CT regimens (0 or ≥ 1)
  - TNBC or ER+
  - History of CNS mets (Y/N)

Talazoparib 1mg PO  
daily

R  
2:1

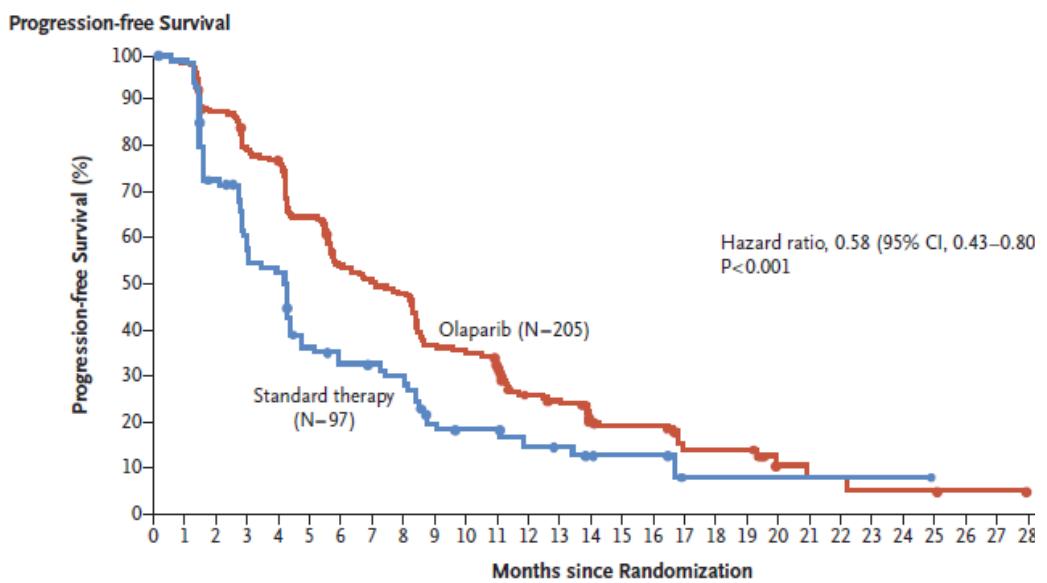
- CT TPC
- Capecitabine
  - Eribulin
  - Vinorelbine
  - Gemcitabine

OlympiAD

EMBRACA

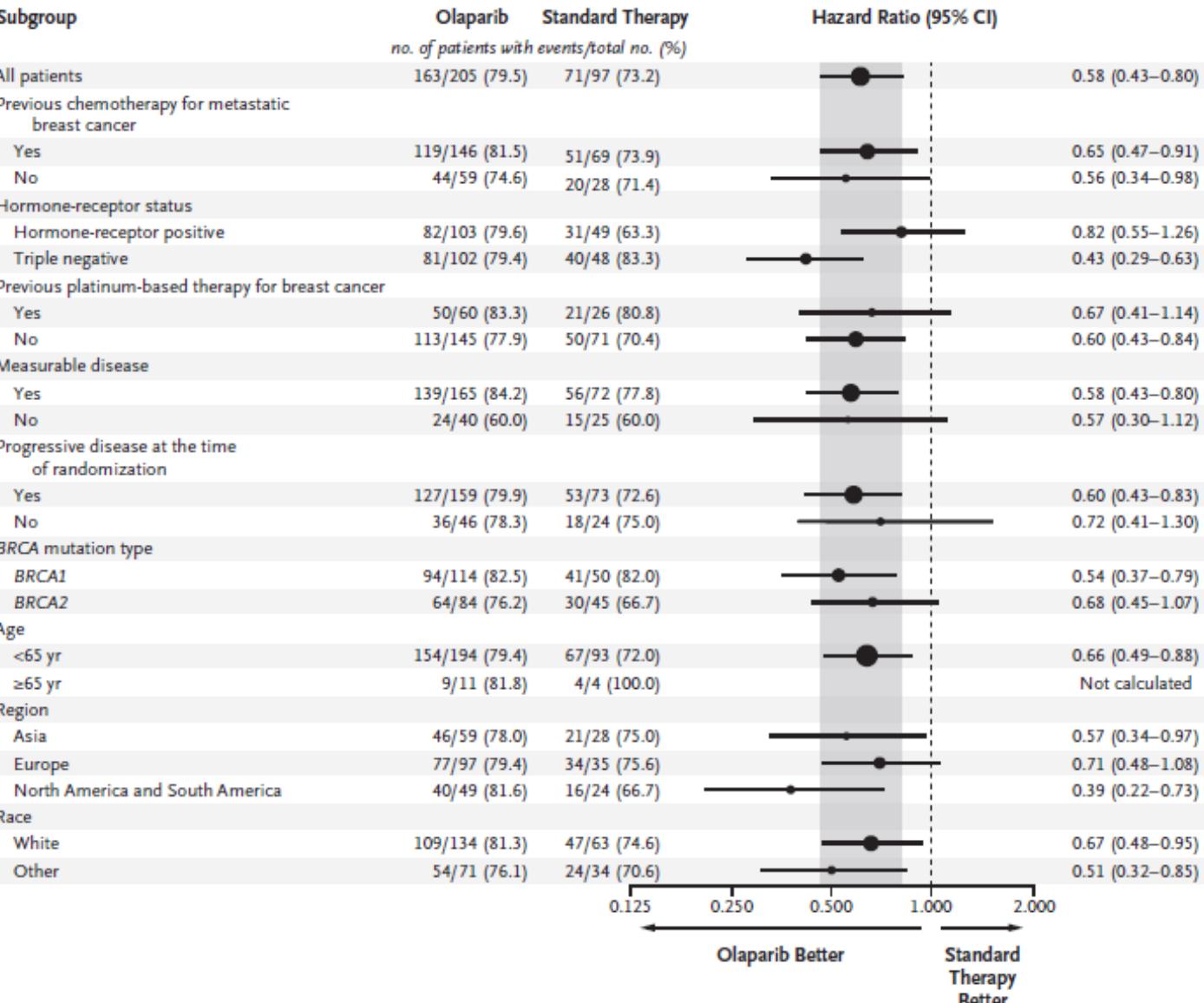
# OLYMPIAD

PFS  
 Olaparib 7 months  
 TPC 4.2 months  
 HR 0.58 (IC95% 0.43-0.80)  
 p= 0.0009



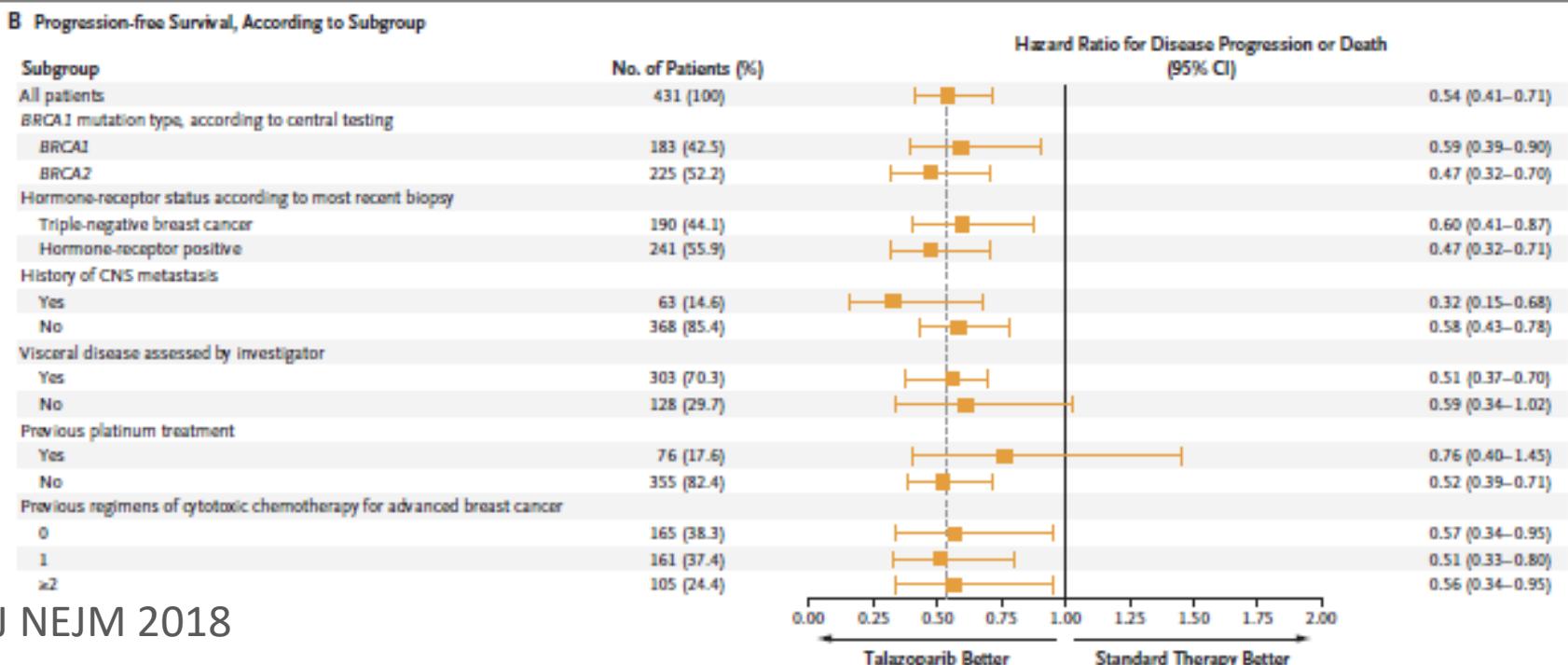
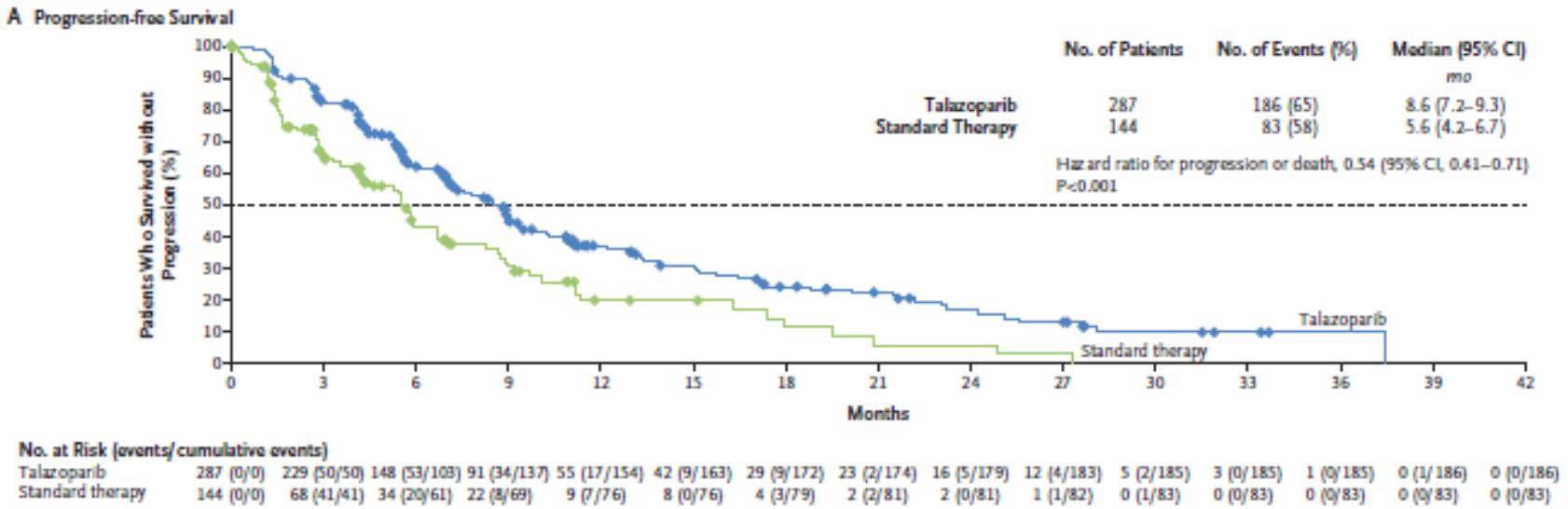
## No. at Risk

Olaparib	205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 0 0 0 0 0
Standard therapy	97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0



# EMBRACA

PFS  
 Talazoparib 8.6 months  
 Standard therapy 5.6 months  
 HR 0.54 (0.41-0.71)  
 P<0.01

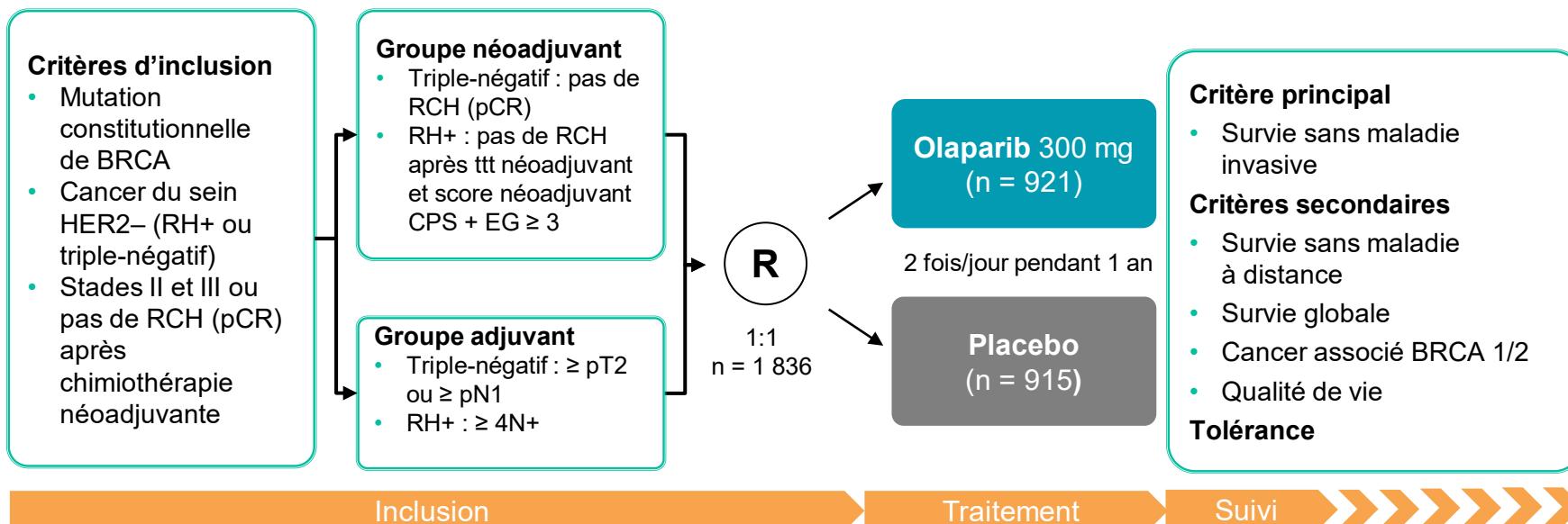


# Inhibiteur de PARP en adjvant

## Essai OlympiA

Méthodologie : étude de phase III randomisée en double aveugle

### Schéma de l'étude



#### Stratification

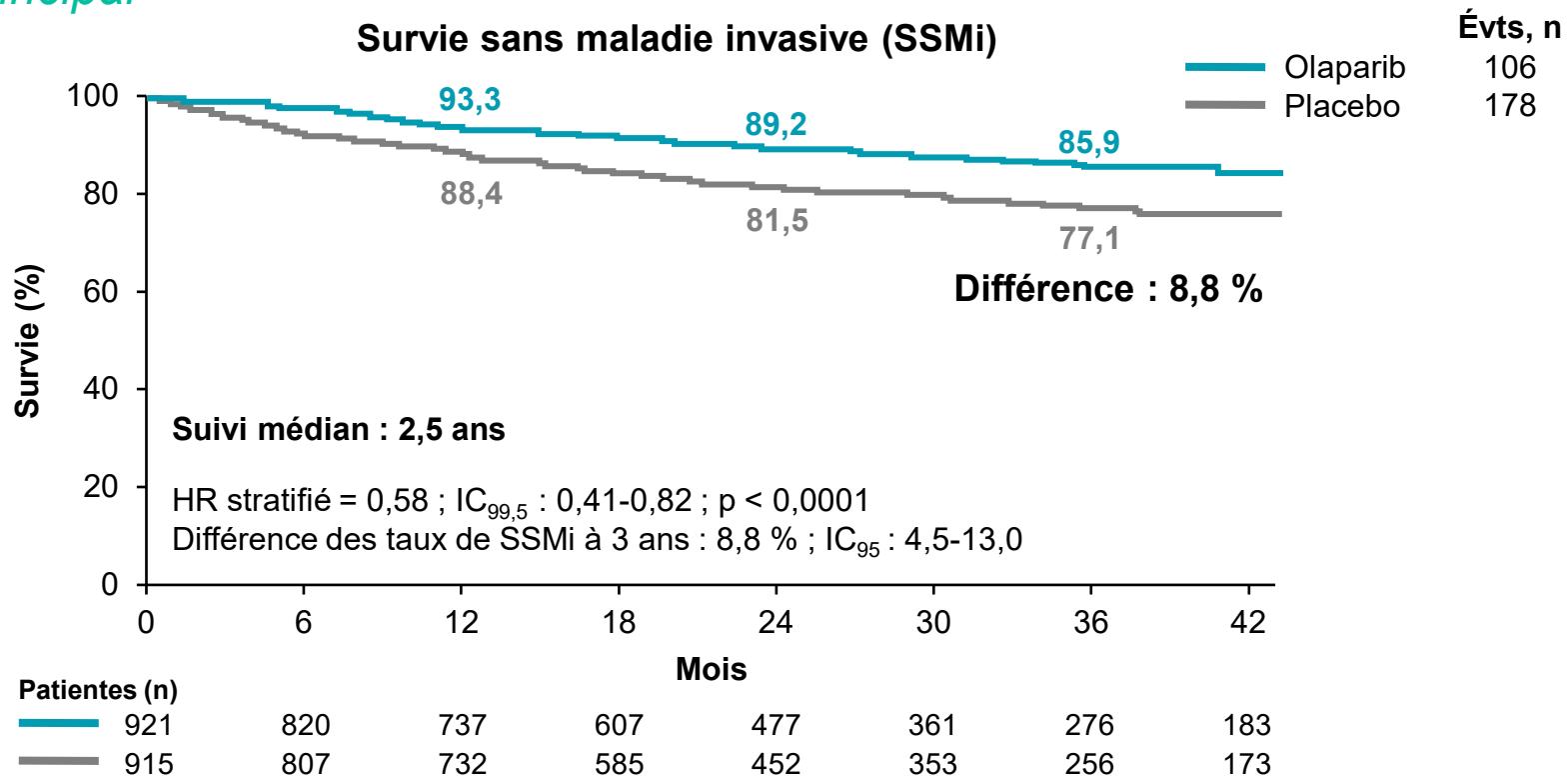
- RH+ versus TN
- Néoadjuvant versus adjuvant
- CT antérieure à base de platine (oui versus non)

#### Traitements adjuvants

- HT
- Biphosphonates
- Pas de seconde CT adjuvante

# Essai OlympiA

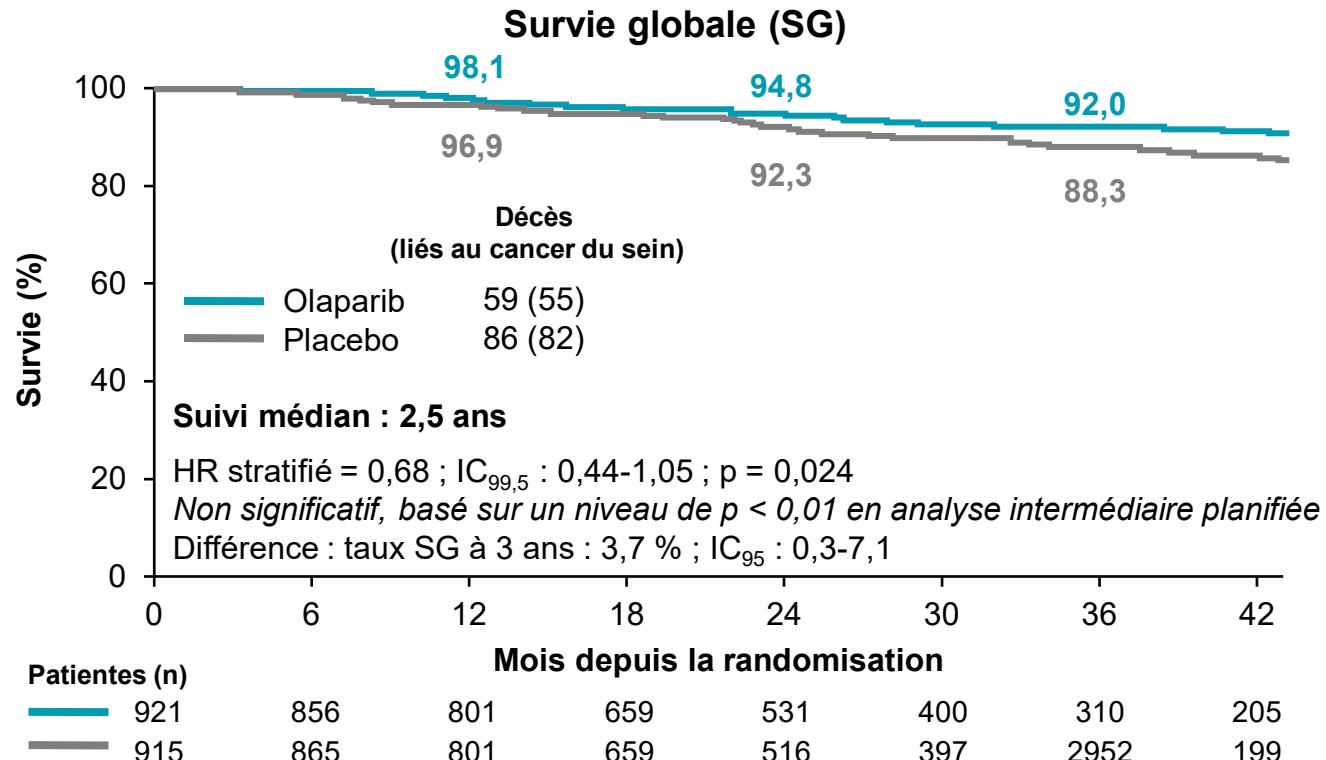
## Résultats : critère principal



- Avec olaparib, diminution de 42 % du risque de maladie invasive :
- récidive locale du cancer du sein
  - récidive métastatique du cancer du sein
  - autres nouveaux cancers
  - décès toutes causes confondues

# Essai OlympiA

## Résultats : critère secondaire



- Moins de décès dans le bras olaparib que dans le bras placebo mais la différence n'est pas statistiquement significative
- Le suivi de l'étude est en cours

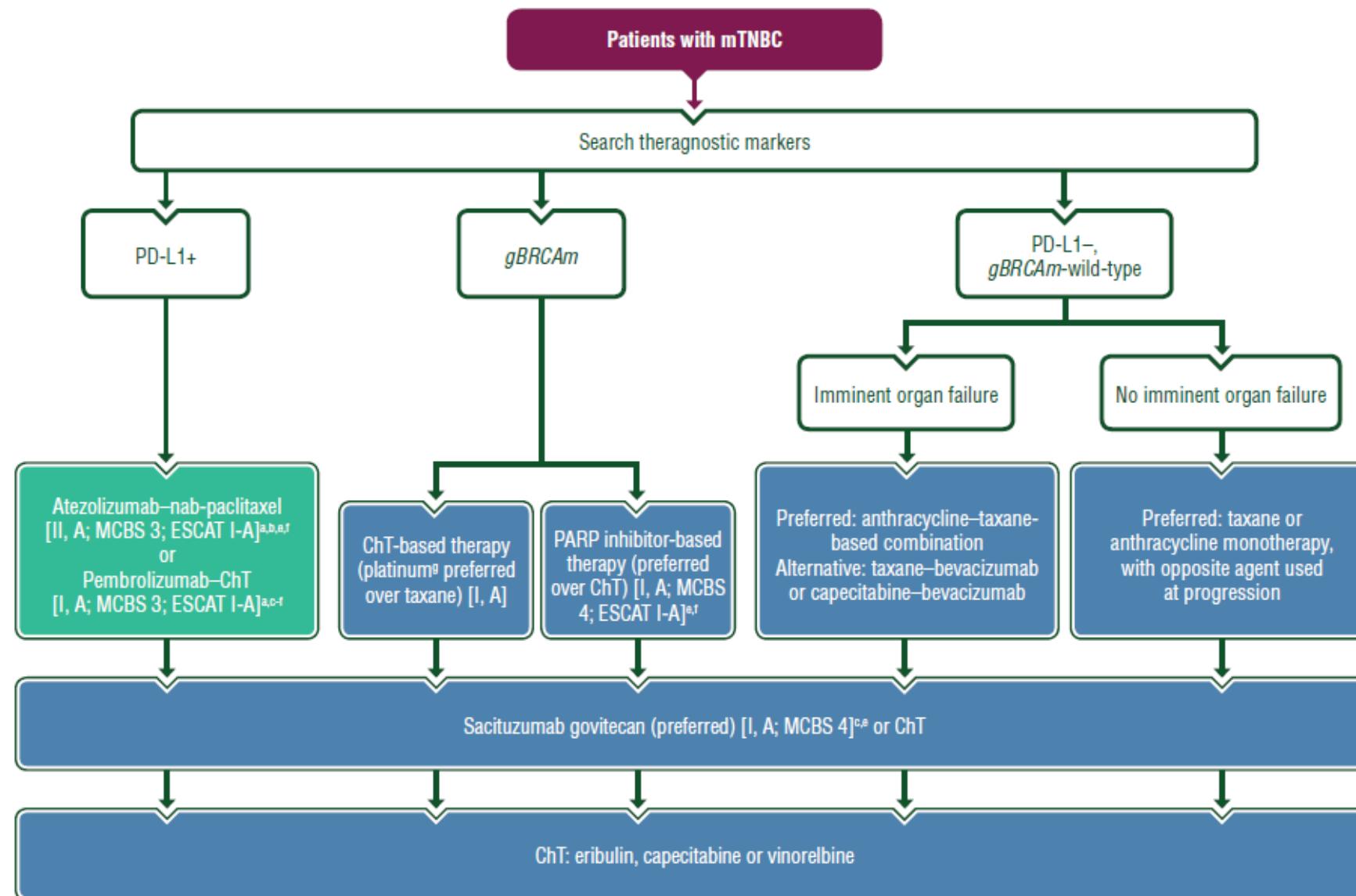
# AMM Olaparib

- **04/2019 : Forme comprimé/ Extension d'AMM dans le traitement en monothérapie du « cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2.**
- Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements.
- Les patients présentant des récepteurs hormonaux-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligible à l'hormonothérapie ».

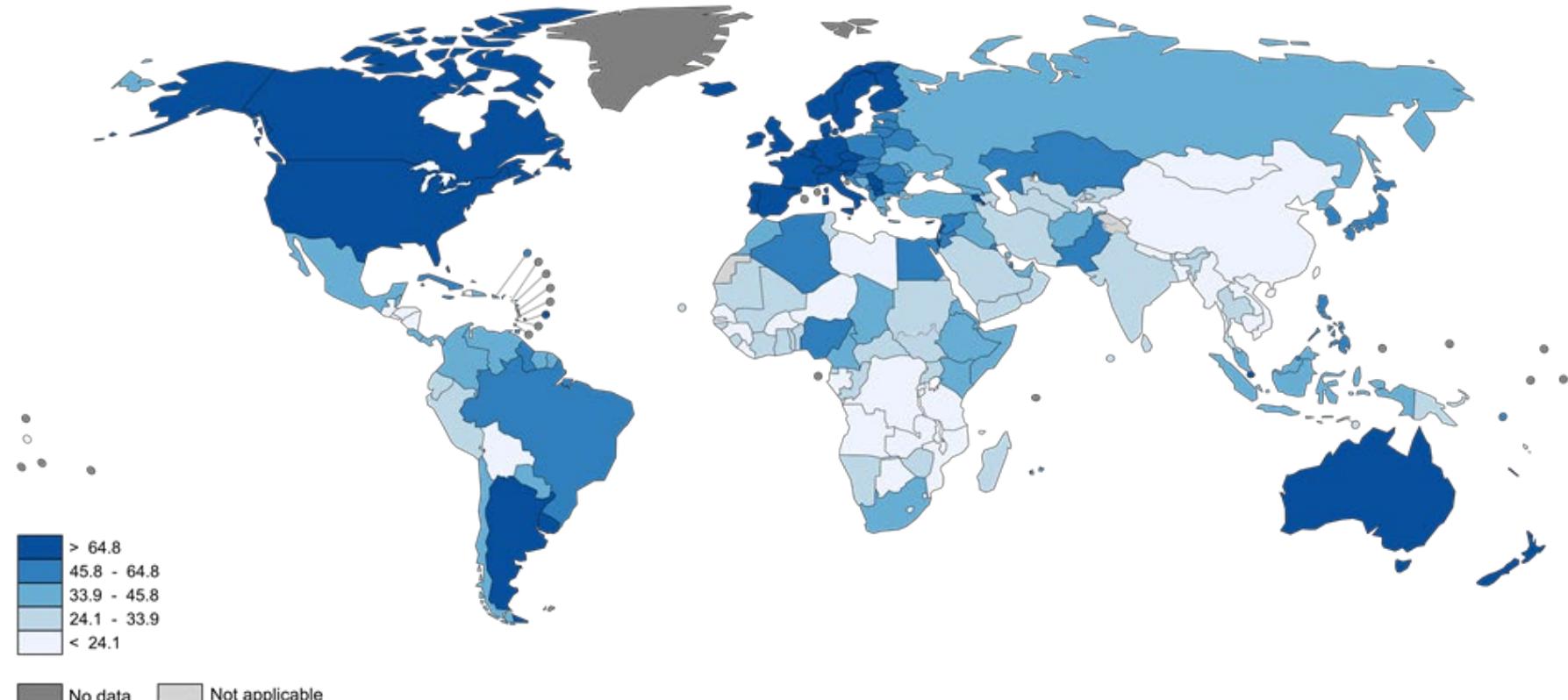
# AMM Talazoparib

- **« TALZENNA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2.**
- **Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement (voir rubrique 5.1 du RCP).**
- **Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie. »**

# ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer



# Incidence du cancer du sein dans le monde en 2012



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012  
Map production: IARC  
World Health Organization

 World Health Organization  
© WHO 2015. All rights reserved