

# EVOLUTION DES TRAITEMENTS A L HOPITAL

*Dr Olfa DERBEL*

*Oncologue médical*

*Hôpital privé Jean MERMOZ,*

*Lyon*

# INTRODUCTION

- Changement du paysage des traitements anti cancéreux la dernière décennie
- Nouvelles molécules en administration orale et IV
- Nouveaux profils de tolérance
- Augmentation du nombre de patients en traitement
- Amélioration de la survie
- Amélioration de la qualité de vie
- Nouveaux enjeux pour les soignants et les structures de soins

# **Cancers du sein**

# **Cancer du sein métastatique RH+ HER2-**

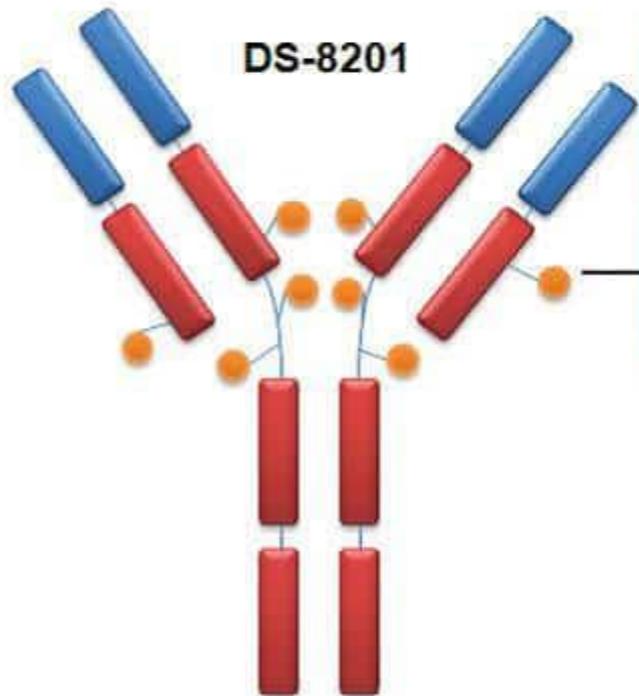
# INHIBITEURS DE CYCLE CELLULAIRE

## Survie globale avec les iCDK4/6 au stade métastatique

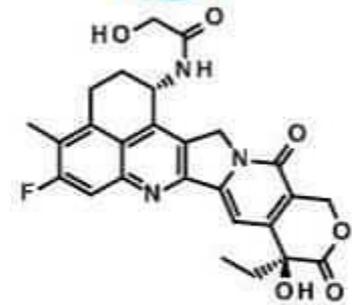
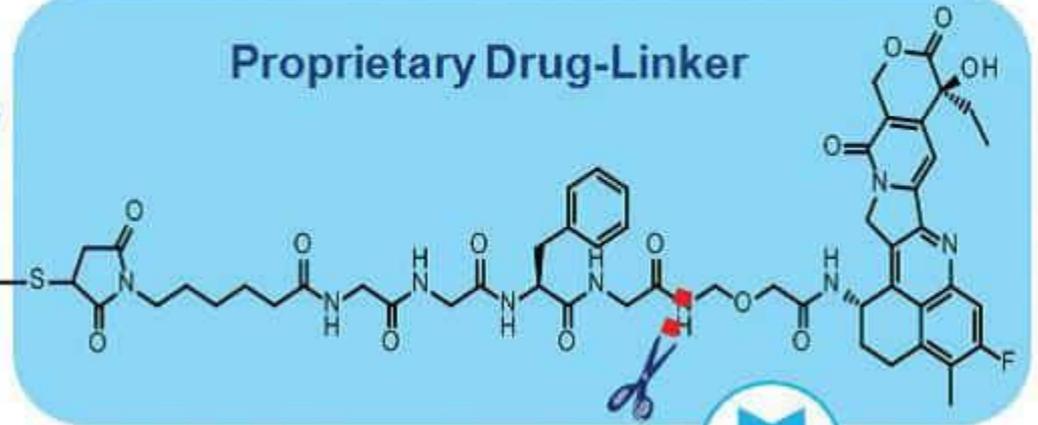
Étude	Traitement	Population	n	Survie globale (mois)		
				HR	IC <sub>95</sub>	Δ
MONALEESA-3	Ribociclib/placebo + fulvestrant	ITT	726	0,75	52,2 vs 41,5	10,7
		1 <sup>re</sup> ligne	365	0,67	67,6 vs 51,8	15,8
		2 <sup>e</sup> ligne	347	0,80	39,7 vs 33,7	6,0
PALOMA-3	Palbociclib/placebo + fulvestrant	ITT	521	0,81 (NS)	34,9 vs 28,0	6,9
		HT-Sens	410	0,72	39,7 vs 29,7	10,0
		HT-Resist	111	1,14	20,2 vs 26,2	-6,0
MONARCH-2	Abémaciclib/ placebo + fulvestrant	ITT	669	0,76	46,7 vs 37,3	9,4
		HT-R primaire	172	0,68	38,7 vs 31,5	7,2
		HT-R secondaire	488	0,79	48,8 vs 40,7	8,1
MONALEESA-2	Ribociclib/pla + létrozole	1 <sup>re</sup> ligne	668	0,76	63,9 vs 51,4	12,5
MONALEESA-7*	Ribociclib/pla + Lét/Tam + OFS	1 <sup>re</sup> ligne	672	0,76	58,7 vs 48,0	10,7
PALOMA-2	Palbociclib/pla + létrozole	1 <sup>re</sup> ligne	666	0,956	53,9 vs 51,2	2,7
MONARCH-3	Abémaciclib/pla + létrozole	1 <sup>re</sup> ligne	493	0,754	67,07 vs 54,51	12,5

\* Analyse de la SG exploratoire, analyse de la SG primaire statistiquement significative.

## DS-8201 Antibody Drug Conjugate



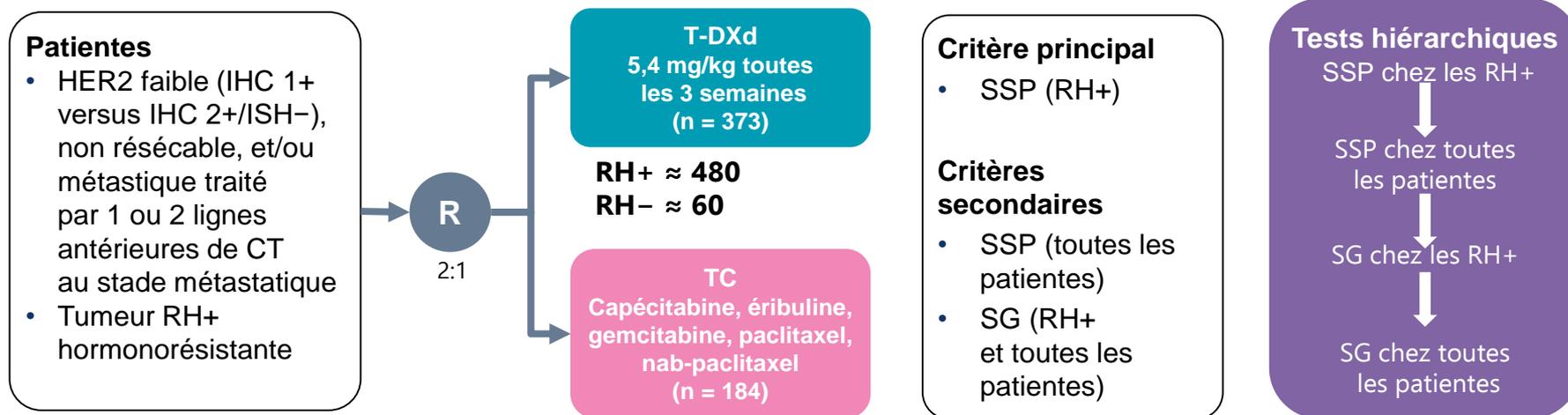
### Proprietary Drug-Linker



### Proprietary Payload (DXd)

# DESTINY-Breast04

## Première étude randomisée de phase III sur le T-DXd dans le traitement du cancer du sein HER2 faible



### Facteurs de stratification

- Statut HER2 évalué de manière centralisée (IHC 1+ versus IHC 2+/ISH-)
- 1 ou 2 lignes antérieures de chimiothérapie
- RH+ (avec ou sans traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6) versus RH-

**Limite d'arrêt pour la première analyse intermédiaire de la SG :**  
limite d'efficacité pour la supériorité :  $p < 0,0075$

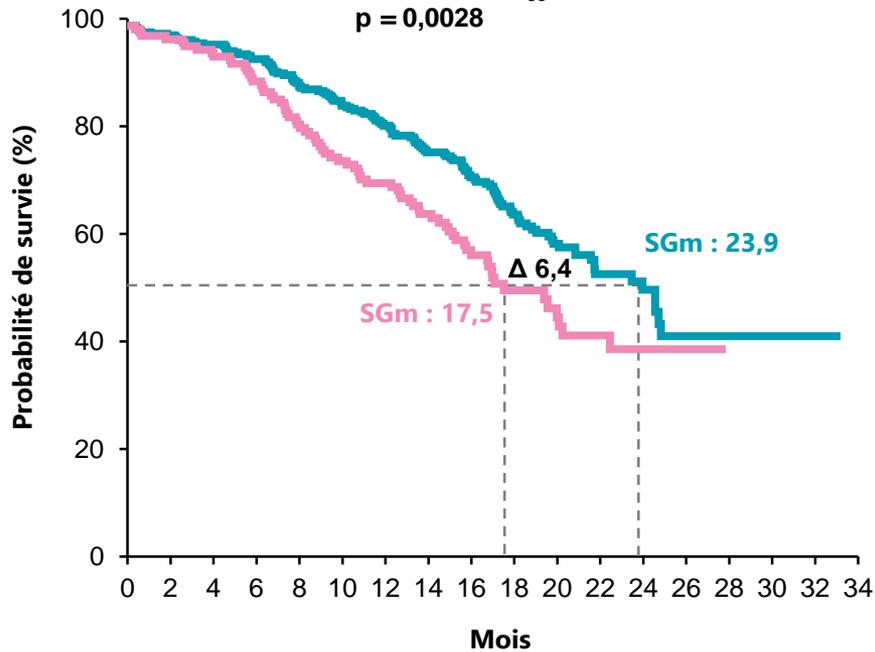
RH : récepteur hormonal ; IHC : immunohistochimie ; ISH : hybridation in situ ; T-DXd : trastuzumab déruxtécan ; TC : traitement au choix de l'investigateur.

# DESTINY-Breast04

## Survie globale

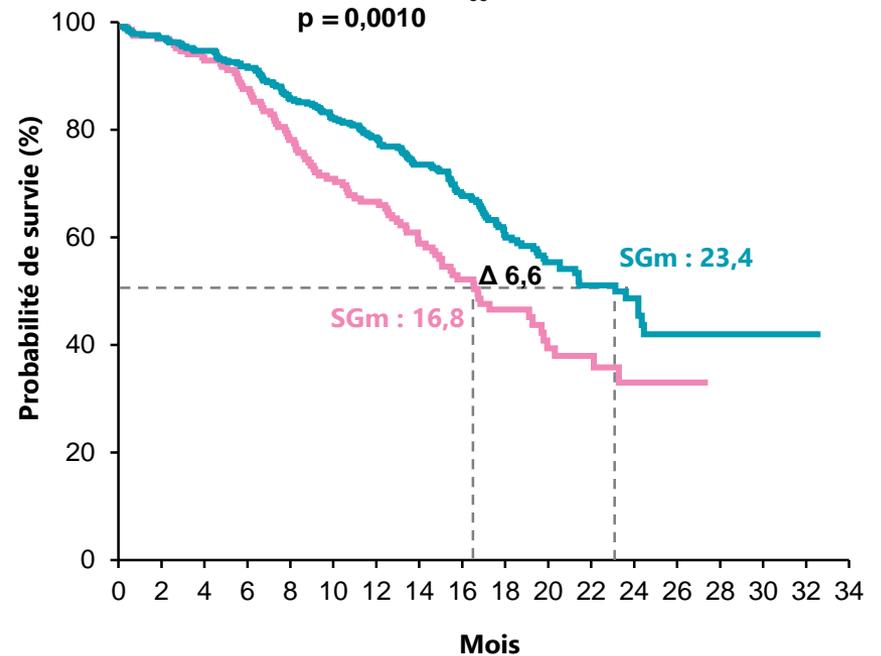
### Tumeurs RH+

HR = 0,64 ; IC<sub>95</sub> : 0,48-0,86  
p = 0,0028



### Toutes les patientes

HR = 0,64 ; IC<sub>95</sub> : 0,49-0,84  
p = 0,0010



— T-DXd — TC

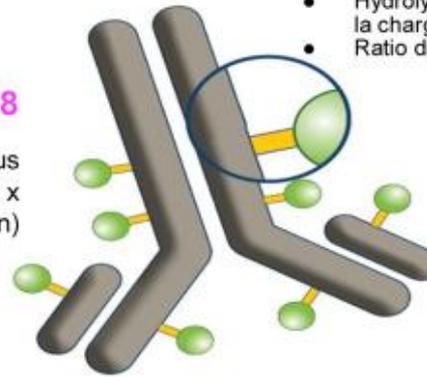
T-DXd : trastuzumab déruxtécan ; TC : traitement au choix de l'investigateur.

# SACITUZUMAB GOVITECAN

## Une charge cytotoxique = SN-38

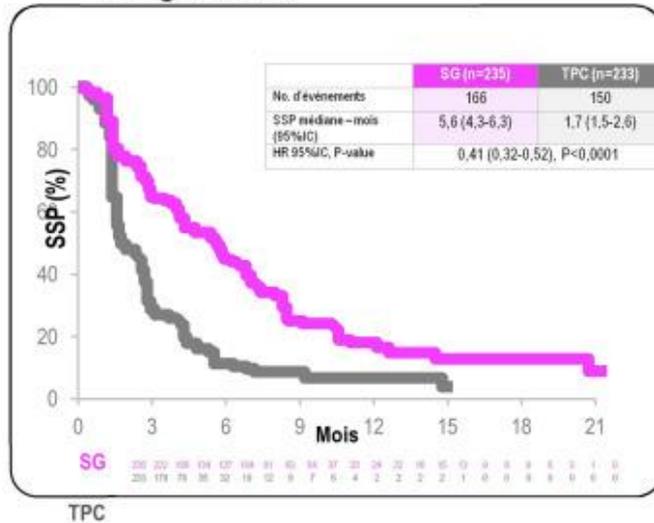
SN-38 composé parent de l'irinotecan plus puissant (délivrance intracellulaire par ADC x 136 par rapport à irinotecan)

## Liaison du SN-38

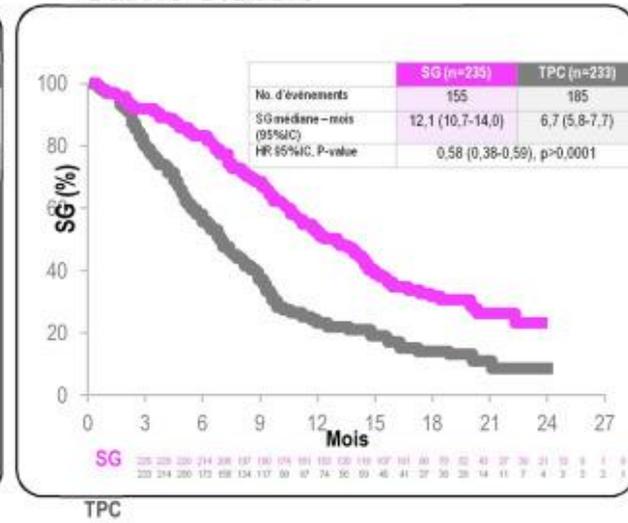


- Hydrolysable pour relarguer la charge
- Ratio drogue-anticorps élevé (7.5:1)

## Survie Sans Progression

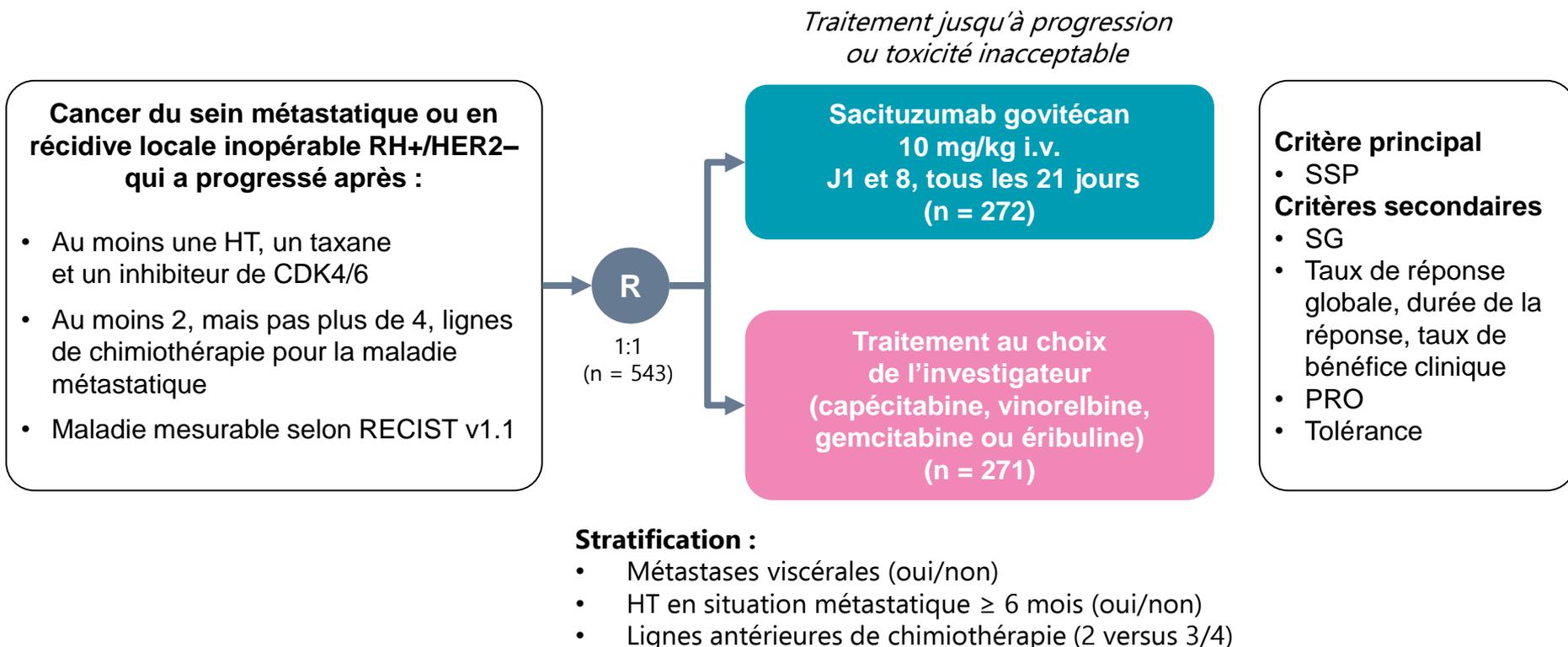


## Survie Globale



# TROPiCS-02

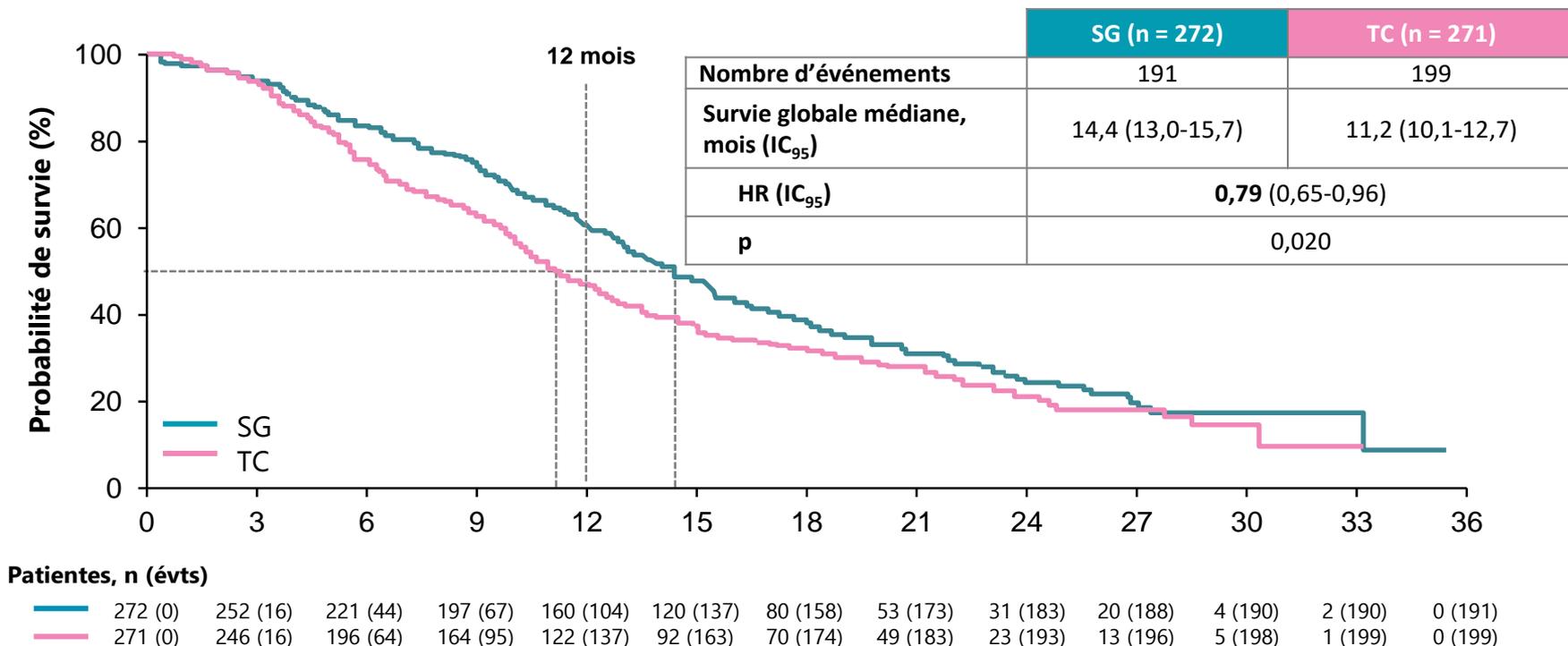
## Étude de phase III évaluant le sacituzumab govitécan dans le cancer du sein métastatique RH+/HER2-



PRO : *patient-reported outcomes*, RECIST : *response evaluation criteria in solid tumors*.

# TROPiCS-02

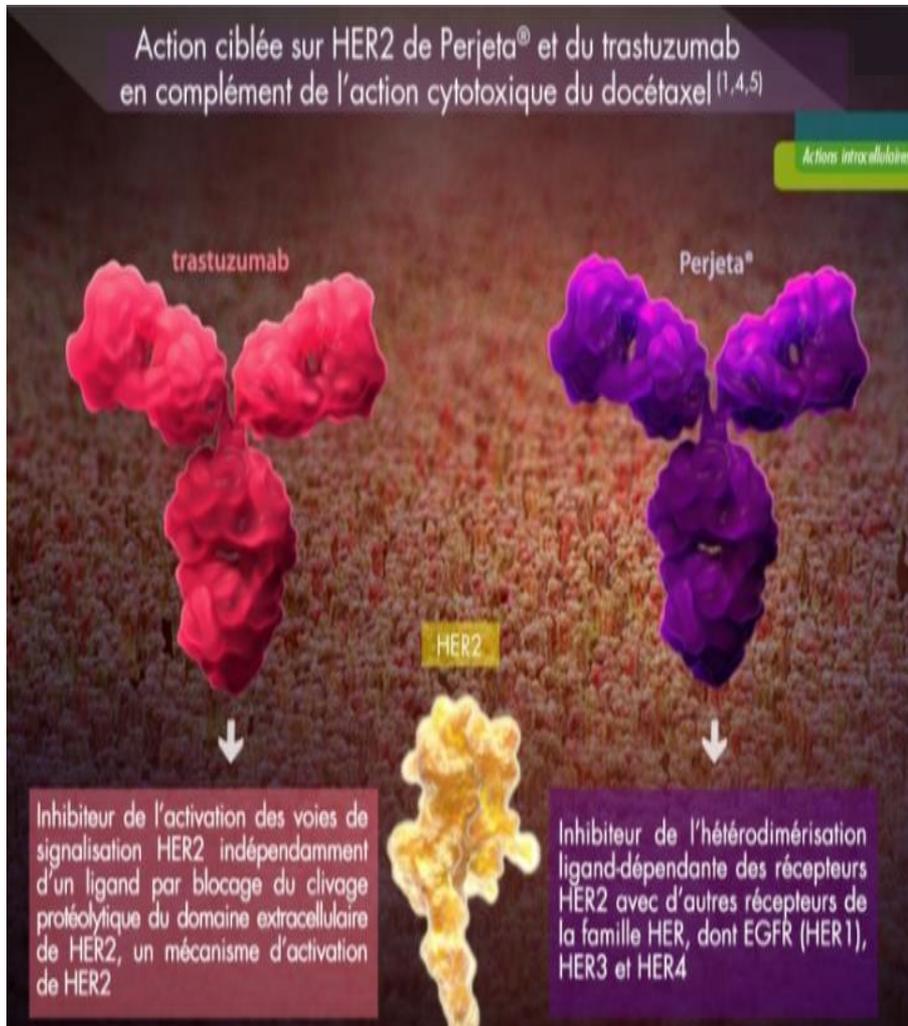
## Survie globale dans la population en ITT (2<sup>e</sup> analyse intermédiaire planifiée)



- **Le SG permet une amélioration statistiquement significative de la survie globale, avec une réduction de 21 % du risque de décès ; le SG ayant atteint le seuil de signification statistique, aucun autre test statistique formel du SG ne sera effectué**
  - **La médiane de survie globale passe de 11,2 mois dans le groupe chimiothérapie à 14,4 mois dans le groupe SG**
- SG : sacituzumab govitécan ; TC : traitement au choix de l'investigateur.

**CANCER DU SEIN HER2+**

# Double blocage anti HER2



Pertuzumab : anticorps monoclonal humanisé, premier d'une nouvelle classe de thérapie ciblée :

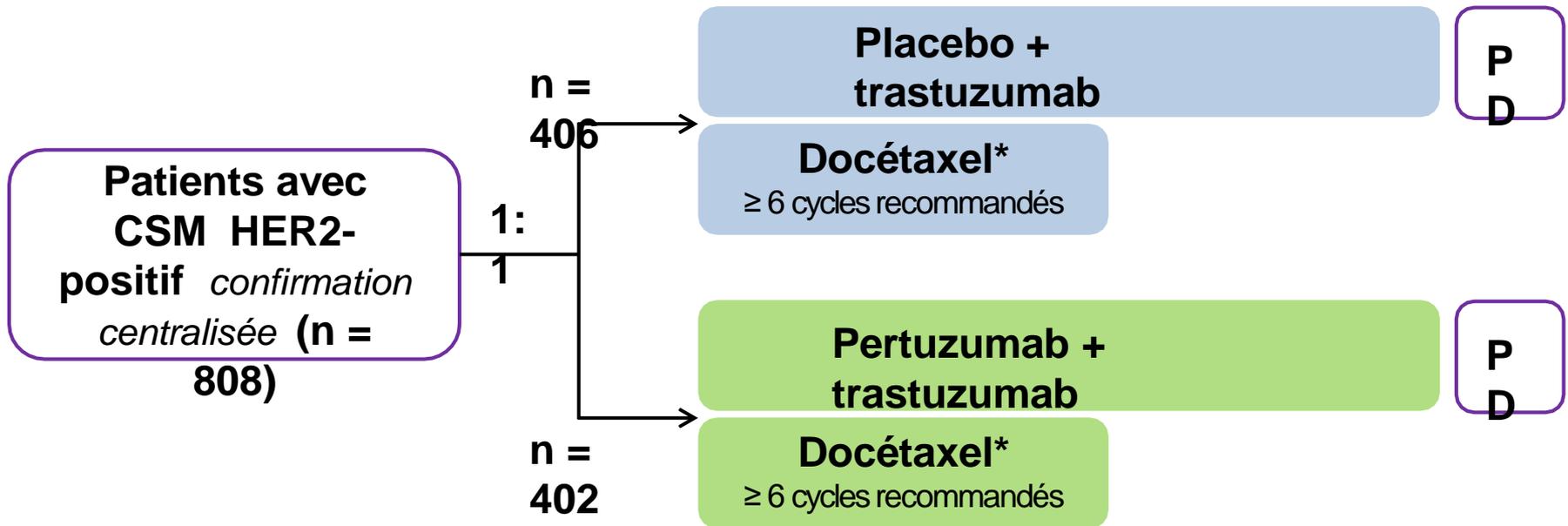
## Les inhibiteurs de dimérisation HER2

En bloquant la dimérisation HER2, pertuzumab inhibe les voies de signalisation HER à l'origine de la prolifération et de la survie des cellules tumorales.

Pertuzumab empêche la formation du dimère HER2:HER3,

# CLEOPATRA

## Design de l'étude



### ■ Dose étudiée /3

sem :

– Pertuzumab/Placebo :

– Trastuzumab :

– Docétaxel :

840 mg dose de charge, 420 mg

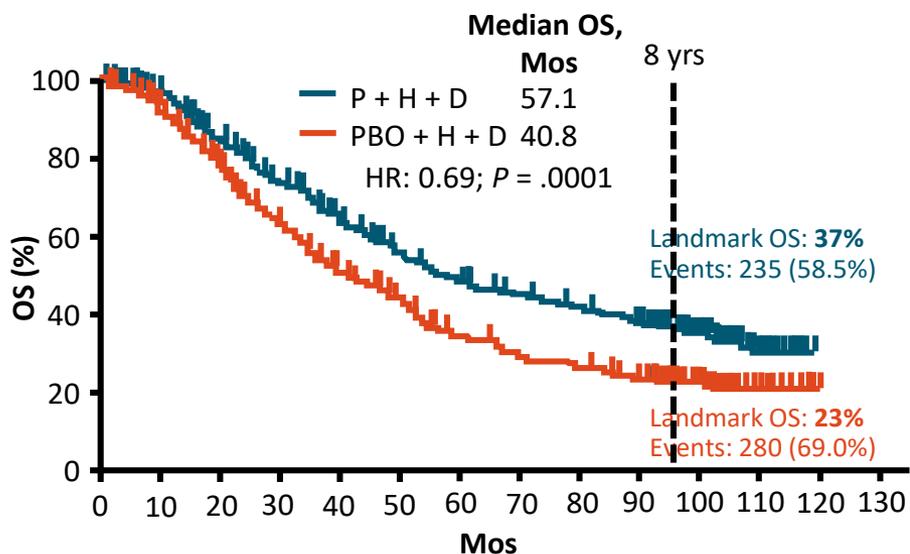
maintenance 8 mg/kg dose de charge, 6

mg/kg maintenance 75 mg/m<sup>2</sup>, augmenté

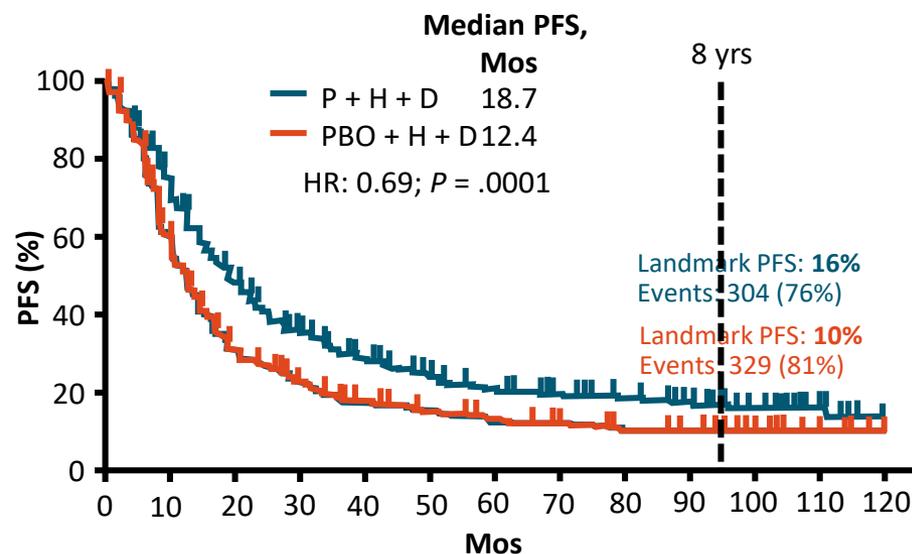
à 100 mg/m<sup>2</sup> si toléré

# CLEOPATRA: HER2+ MBC Tx With Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel: Survival

End-of-Study OS in ITT Population\*



End-of-Study PFS in ITT Population\*



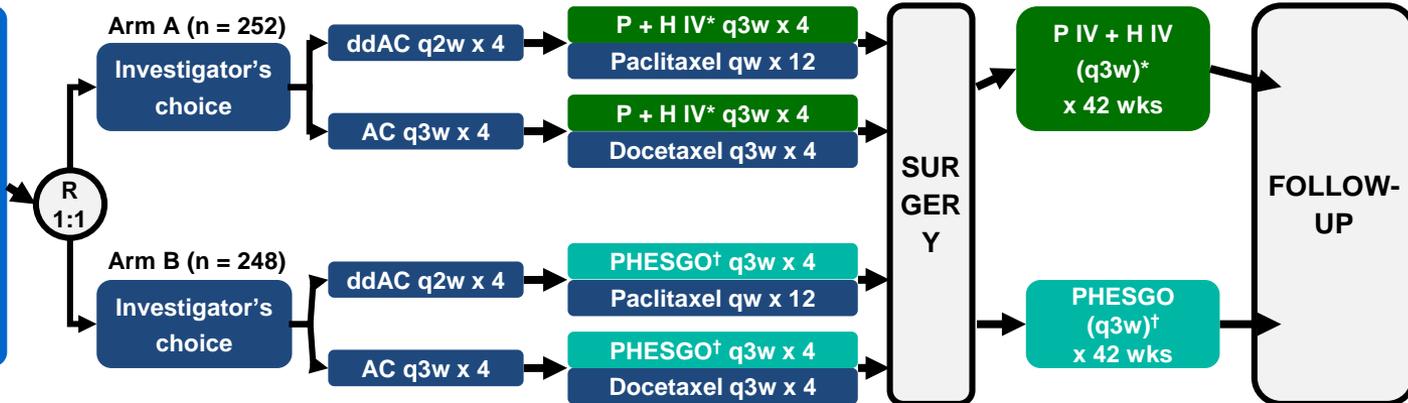
Patients at Risk, n

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
P + H + D	402	371	318	269	228	188	165	150	137	120	71	20	0	0
PBO + H + D	406	350	289	230	181	149	115	96	88	75	44	11	1	0

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
P + H + D	402	284	179	121	93	71	60	52	43	34	21	6	0
PBO + H + D	406	223	110	76	53	43	35	30	23	21	10	4	0

# FeDeriCa is Phase III study assessing the PK, efficacy, and safety of PHESGO vs. P + H IV

Patients with centrally confirmed operable or locally advanced/inflammatory HER2-positive BC (with primary tumour >2 cm or node-positive) Stage II–IIIC (N = 500)



**Stratification factors:** Hormone receptor status; clinical stage at presentation (Stage II–IIIA or IIIB–IIIC); type of chemotherapy

**Primary endpoint:** Non-inferiority of Cycle 7 (pre-dose Cycle 8) pertuzumab serum  $C_{trough}$   
**Key secondary endpoints:** Non-inferiority of the pre-dose Cycle 8 trastuzumab serum  $C_{trough}$ , tpCR, safety, IDFS, EFS, DRFI, OS

\* P IV loading dose: 840 mg; maintenance: 420 mg q3w. H IV loading dose if needed: 8 mg/kg; maintenance: 6 mg/kg IV q3w.

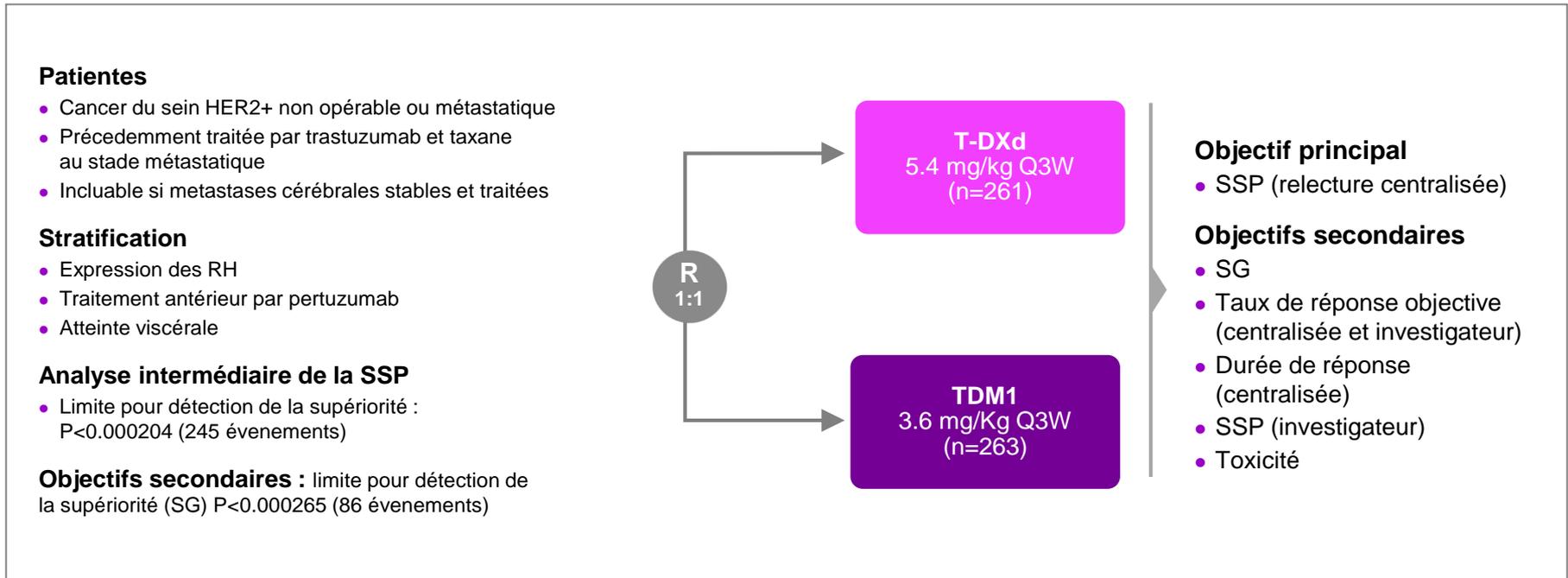
† PHESGO loading dose: P 1200 mg/H 600 mg in 15 mL; maintenance: P 600 mg/H 600 mg in 10 mL q3w.

AC, doxorubicin + cyclophosphamide;  $C_{trough}$ , serum trough concentration; ddAC, dose-dense doxorubicin + cyclophosphamide; eBC, early breast cancer;

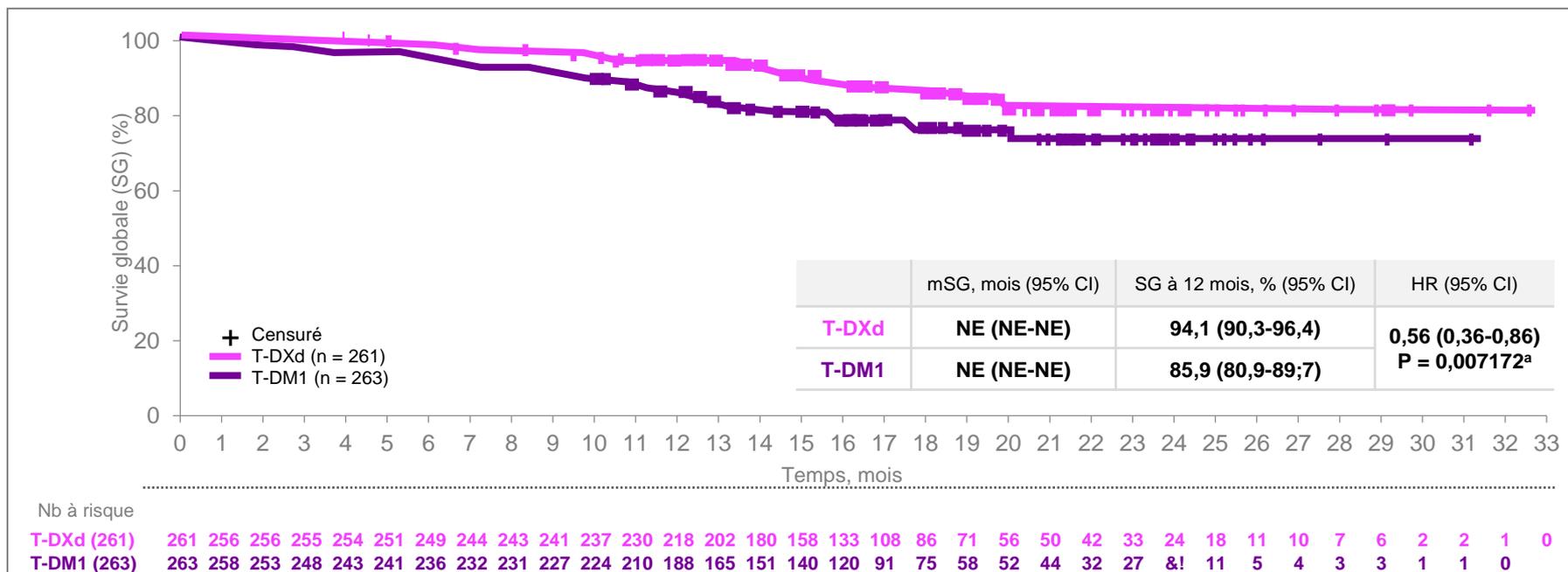
DRFI, distant relapse-free interval; EFS, event-free survival; H, Herceptin; IDFS, invasive disease-free survival; IV, intravenous; OS, overall survival; P, PERJETA; PK, pharmacokinetics; qw, every week; qxw, every x weeks; SC, subcutaneous; tpCR, total pathological complete response (ypT0/is ypN0).

# DESTINY-Breast03 : 1<sup>er</sup> essai de phase III du trastuzumab-deruxtecan

Essai multicentrique, en double aveugle (NCT03529110)



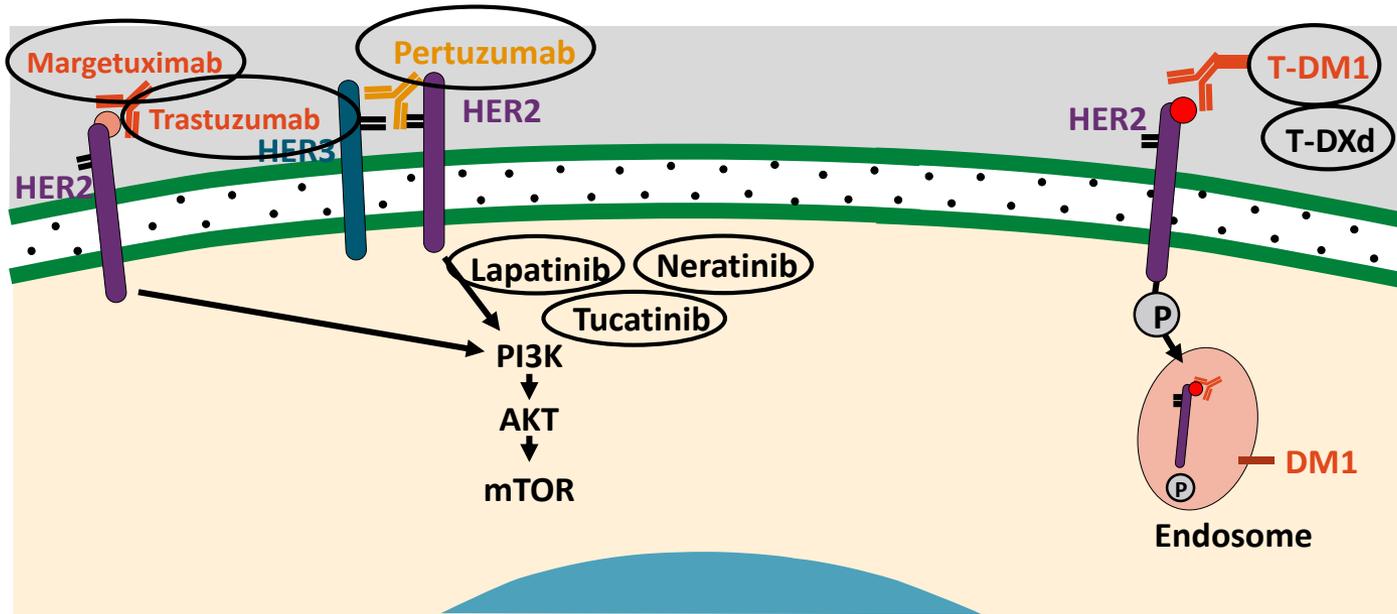
# Critère d'évaluation secondaire : SG



Données en SG précoce (nombre d'événements faible : 33 dans le bras T-DXd et 53 dans le bras T-DM1)

<sup>a</sup>P= .007172, pour une limite pré-définie à P < .000265

# 2022: Traitements anti HER2

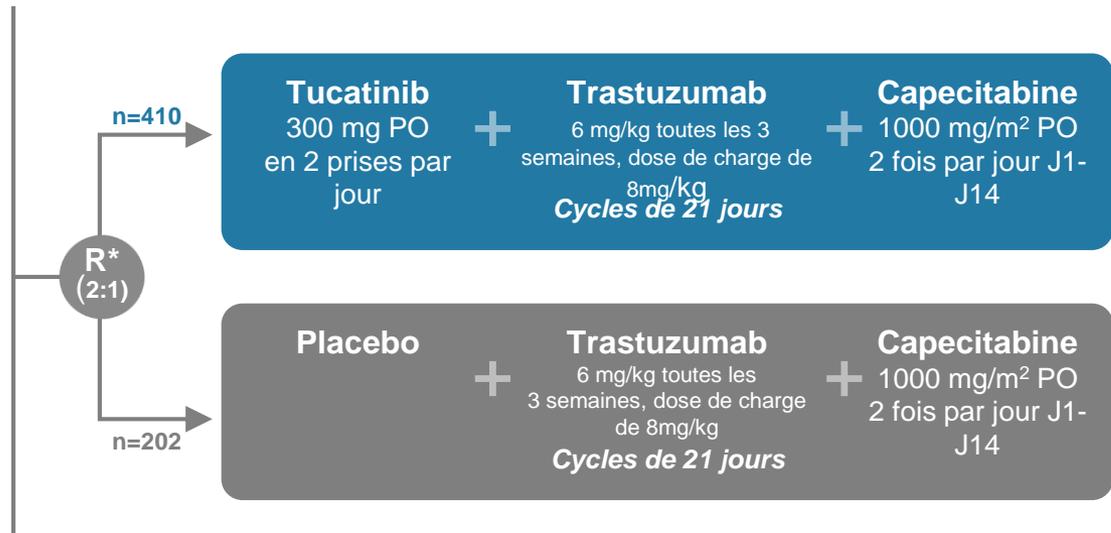


Adapted from Gajria. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:263.

# HER2CLIMB

## Critères d'inclusion

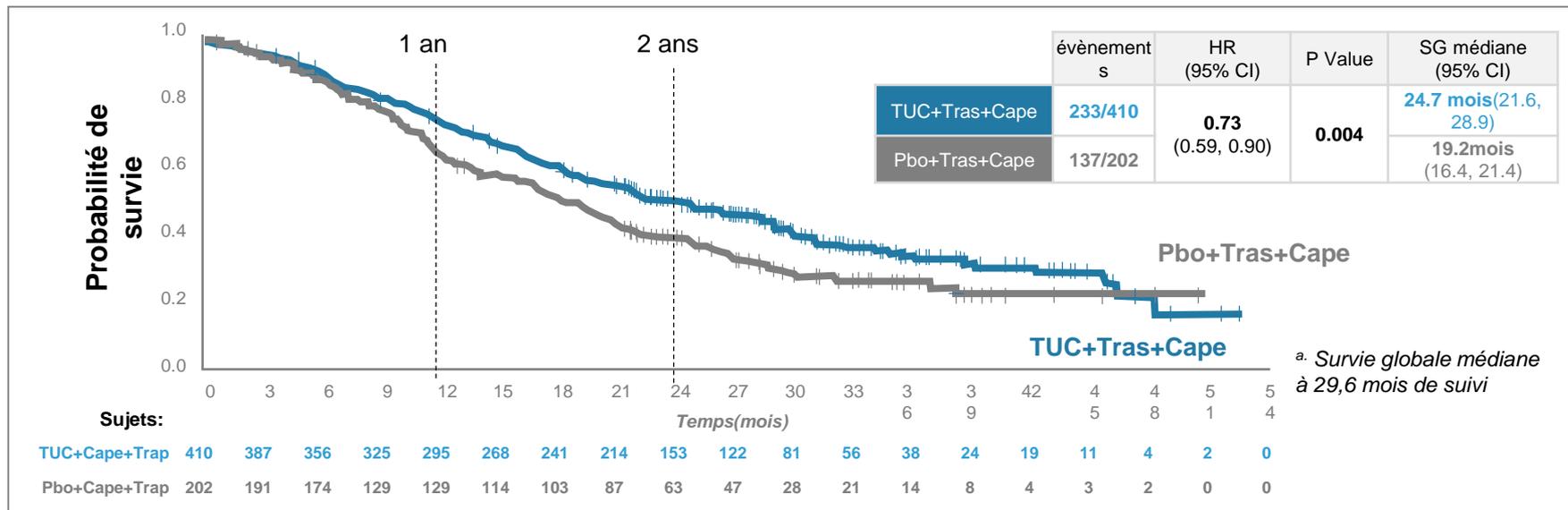
- cancer du sein HER2+ métastatique
- Traitement antérieur par trastuzumab, pertuzumab et TDM1
- ECOG 0 or 1
- IRM cérébrale à baseline
- Métastases cérébrales déjà traitées stables
- Métastases cérébrales non traitées asymptomatiques
- Métastases cérébrales déjà traitées en progression ne nécessitant pas de traitement immédiat
- pas de métastases cérébrales



Critères de stratification: méas cérébrales(oui/non), statut ECOG (0 ou 1) et pays (US ou Canada ou reste du monde)

# Résultats

## Survie globale<sup>a</sup>



- Le bénéfice en SG se maintient avec un suivi de 29,6 mois et un gain de **5,5 mois** dans le bras tucatinib
- Les analyses en ITT montrent des résultats cohérents prenant en compte le cross-over

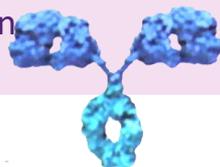


# Margetuximab: fragment Fc conçu pour améliorer la réponse immune

## Trastuzumab

### Fab :

- Se lie à HER2 avec une forte spécificité
- Interrompt les signaux de prolifération d'immortalisation



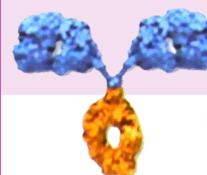
### Fc :

- Wild-type immunoglobuline G1
- Se lie aux cellules immunes et les active

## Margetuximab<sup>1,2</sup>

### Fab :

- Même spécificité et affinité
- Mêmes effets sur la signalisation



### Fc engineering :

- ↑ Affinity for activating FcγRIIIA (**CD16A**)
- ↓ Affinity for inhibitory FcγRIIB (**CD32B**)

### Liaison du Margetuximab aux variants FcγR :

Receptor Type	Receptor	Allelic Variant	Relative Fc Binding	Affinity Fold-change
Activating	<b>CD16A</b>	158F	Lower	6,6x ↑
		158V	Higher	4,7x ↑
	<b>CD32A</b>	131R	Lower	6,1x ↓
		131H	Higher	↔
Inhibitory	<b>CD32B</b>	232I/T	Equivalent	8,4x ↓

1. Nordstrom JL, et. Breast Cancer Res. 2011;13(6):R123.
2. Stavenhagen JB, et al. Cancer Res. 2007;67(18):8882-8890.

H. S. Rugo, et al., ASCO® 2019, Abs.#1000

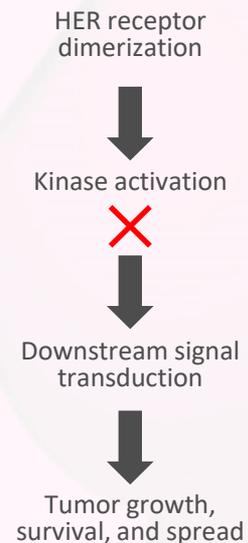
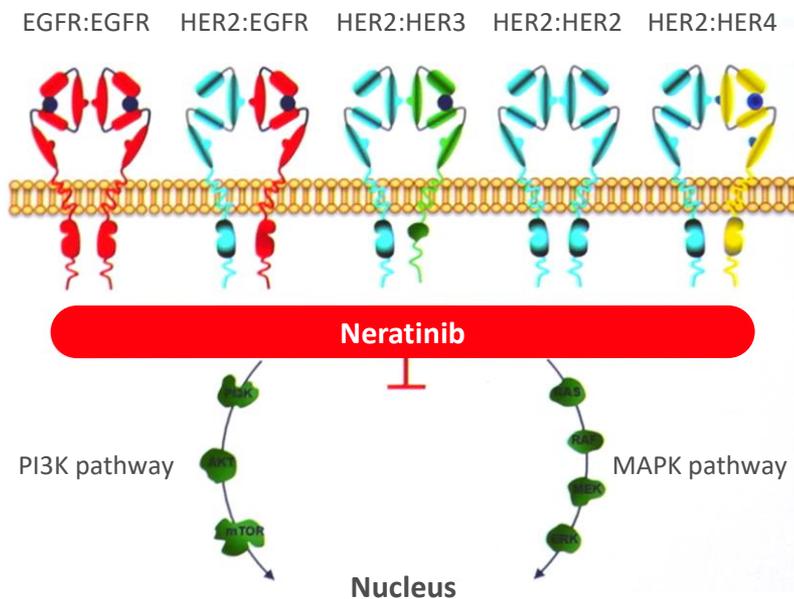


# Neratinib : pan-HER TKI irréversible

Aberrant HER activation by:

- Gene amplification
- Receptor overexpression
- Somatic mutations

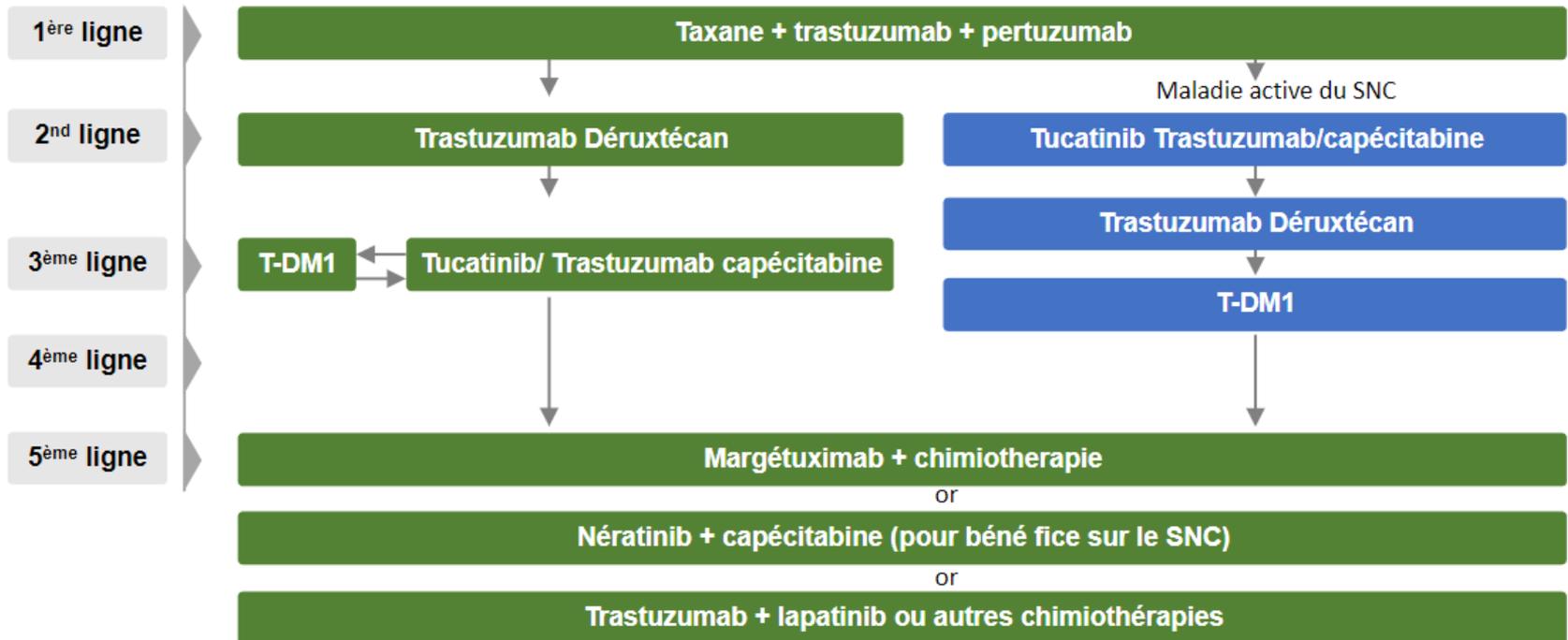
- Neratinib: pan-HER (HER1, 2, and 4) TKI
- Large Impact du neratinib sur la famille des récepteurs Her (HER1, 2, et 4 pour le neratinib; HER1 et 2 pour le lapatinib)
- Neratinib se lie de manière irréversible à HER1, 2, et 4; Liaison réversible avec lapatinib



- Cell cycle control and proliferation
- Cell survival and decreased apoptosis
- Cellular migration and metastasis
- Angiogenesis

C. Saura, et al., ASCO® 2019, Abs.#1002

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



# **CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF**

# Design de l'étude KEYNOTE-355 (NCT0281951?)

## Critères d'inclusion

- Age > 18 ans
- Détermination centralisée du CSTN et expression PD-L1<sup>a</sup>
- **CSTN localement avancé inoperable ou métastatique non prétraité**
- Métastatique de novo ou fin de traitement curative ≥ 6 months avant la première rechute
- ECOG performance status 0 ou 1
- Espérance de vie ≥ 12 semaines depuis la randomisation
- Fonction vitale normale
- Pas de corticoids systémiques
- Pas de métastases cérébrales actives
- Pas de maladie auto-immune active



Pembrolizumab<sup>b</sup>  
+ chimiothérapie<sup>c</sup>

Placebo<sup>d</sup>  
+ chimiothérapie<sup>c</sup>

Maladie en  
progression<sup>e</sup>  
/ arrêt du traitement

## 2 co-critères de jugement principaux

- SG
- SSP

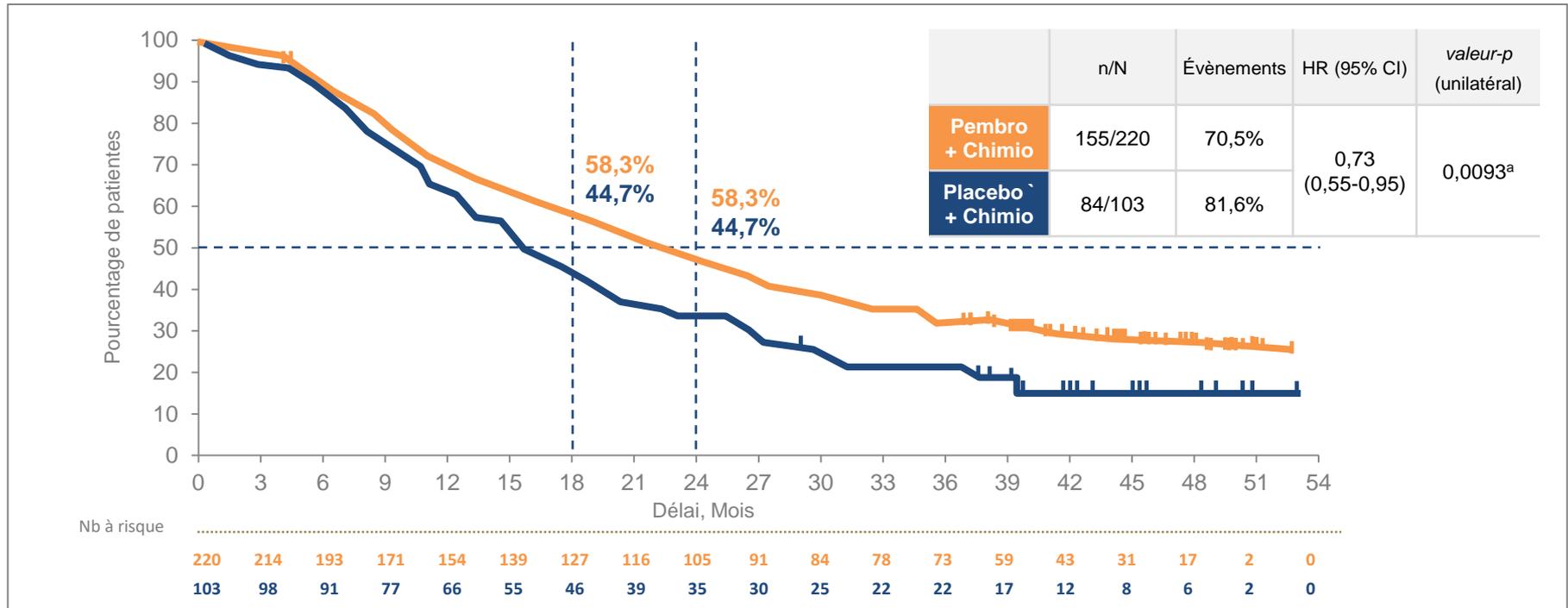
## Facteurs de stratification :

- Chimiothérapie dans l'essai (taxane ou gemcitabine-carboplatine)
- Expression tumorale PD-LI (CPS >1 or CPS <1)
- Traitements antérieurs avec le même agent de chimiothérapie en néoadjuvant ou adjuvant (oui ou non)

<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>/carboplatine 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.

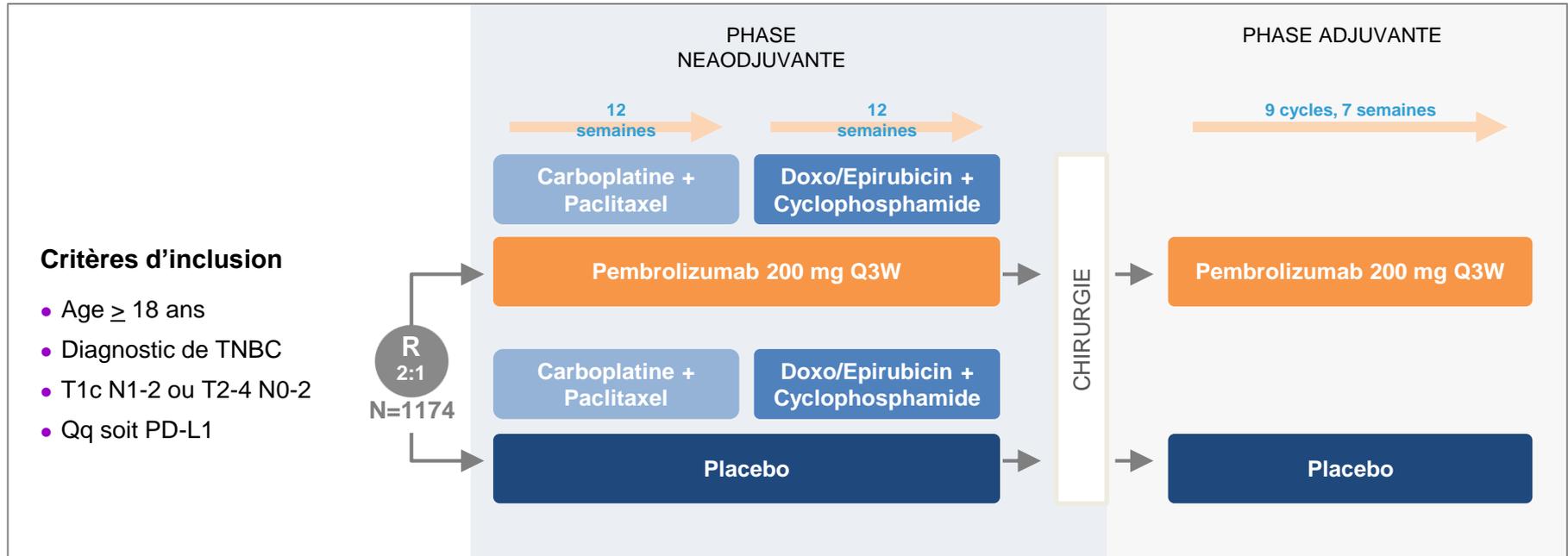
# Survie globale : PD-L1 CPS $\geq 10$



<sup>a</sup>Prospected P value boundary of 0.0113 met.

Hazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. Data cutoff: June 15, 2021.

# Design de la Keynote-522



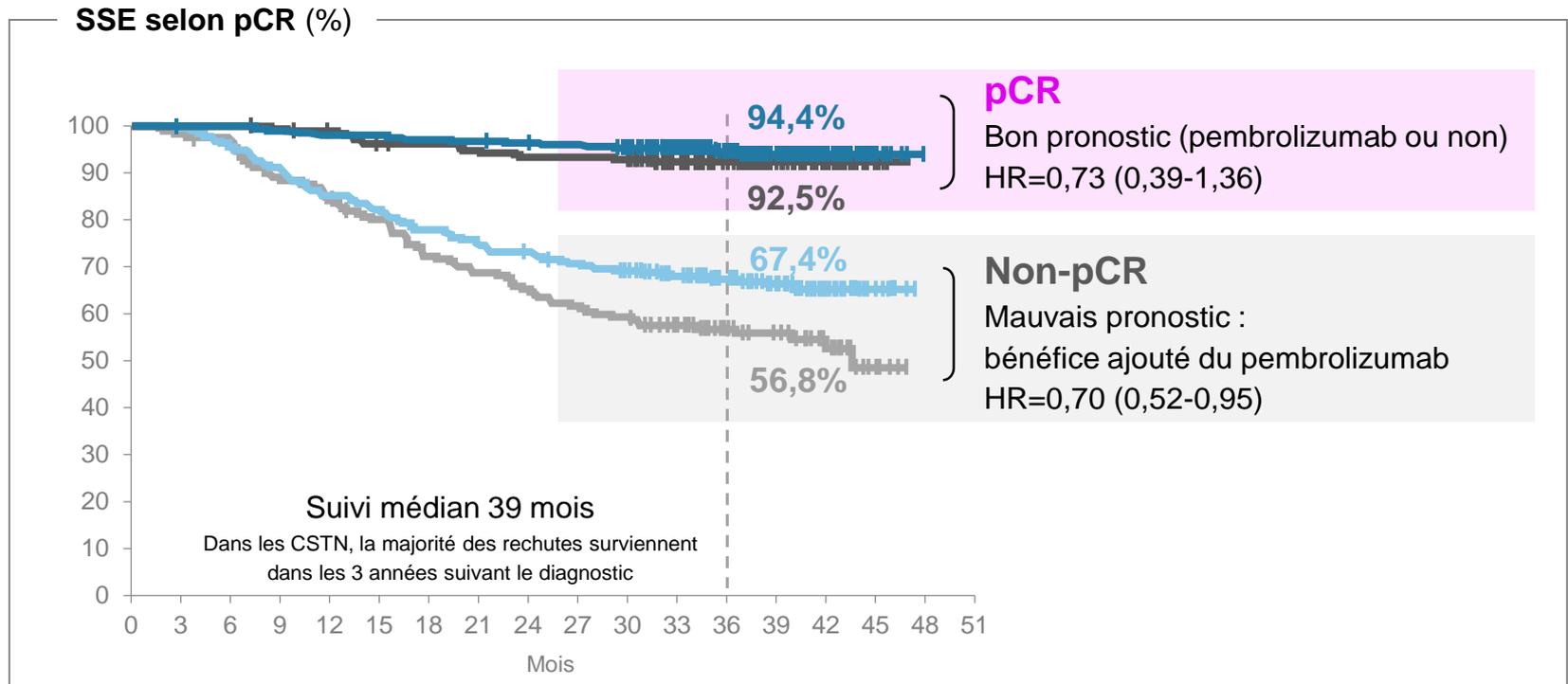
## Deux critères de jugement principaux

- pCR and SSE en ITT



Analyse intermédiaire – amélioration significative de la pCR, pas d'amélioration significative de la SSE

# SSE selon pCR (ypT0/Tis ypN0)



# CONCLUSION

- Prise en charge spécialisée
- Equipe pluri disciplinaire
- Réunions de concertation pluri disciplinaire
- Formation médicale continue
- Profil de toxicité spécifique à chaque classe thérapeutique
- Renforcer les soins de support
- Améliorer la qualité de vie

***MERCI***