

Actualités cliniques en immuno-oncologie

Cancer du sein

Dr Hervé BISCHOFF

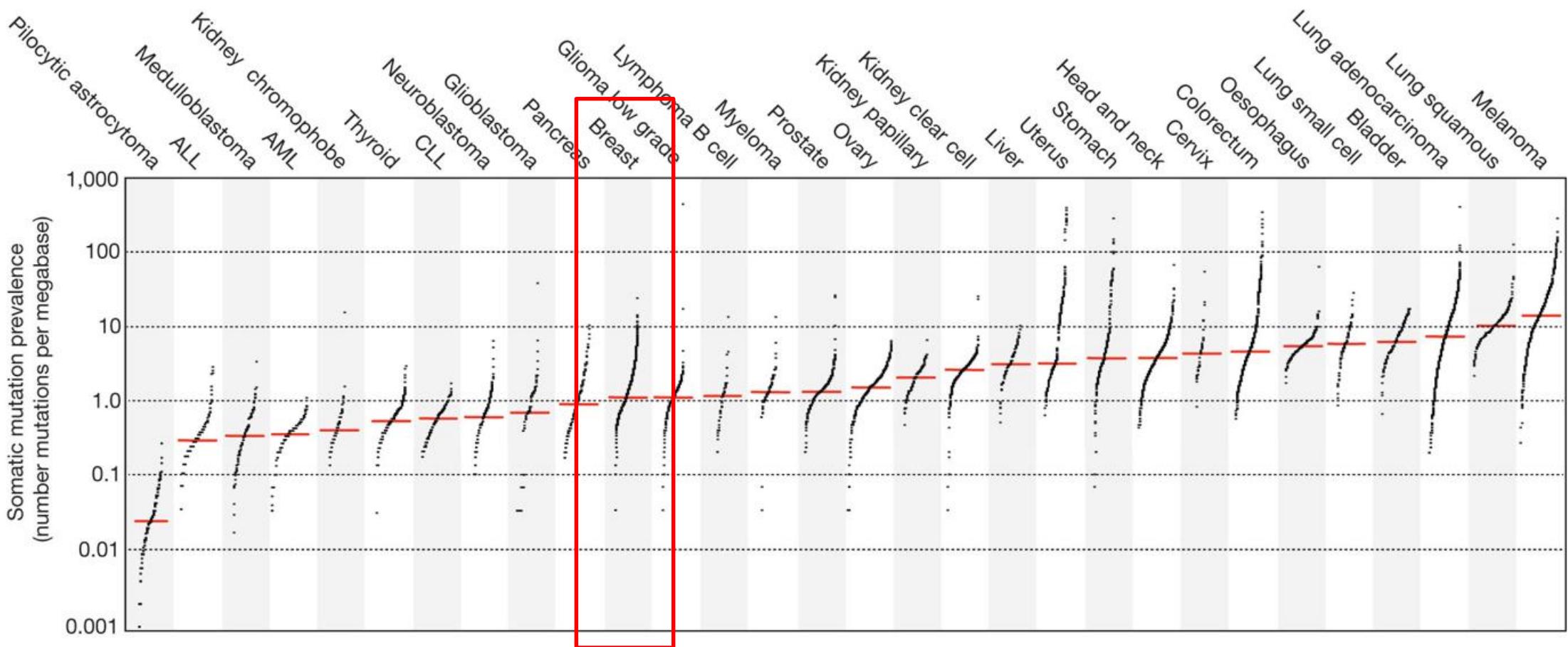
Pas de liens d'intérêt en rapport

AMM en mars 2025

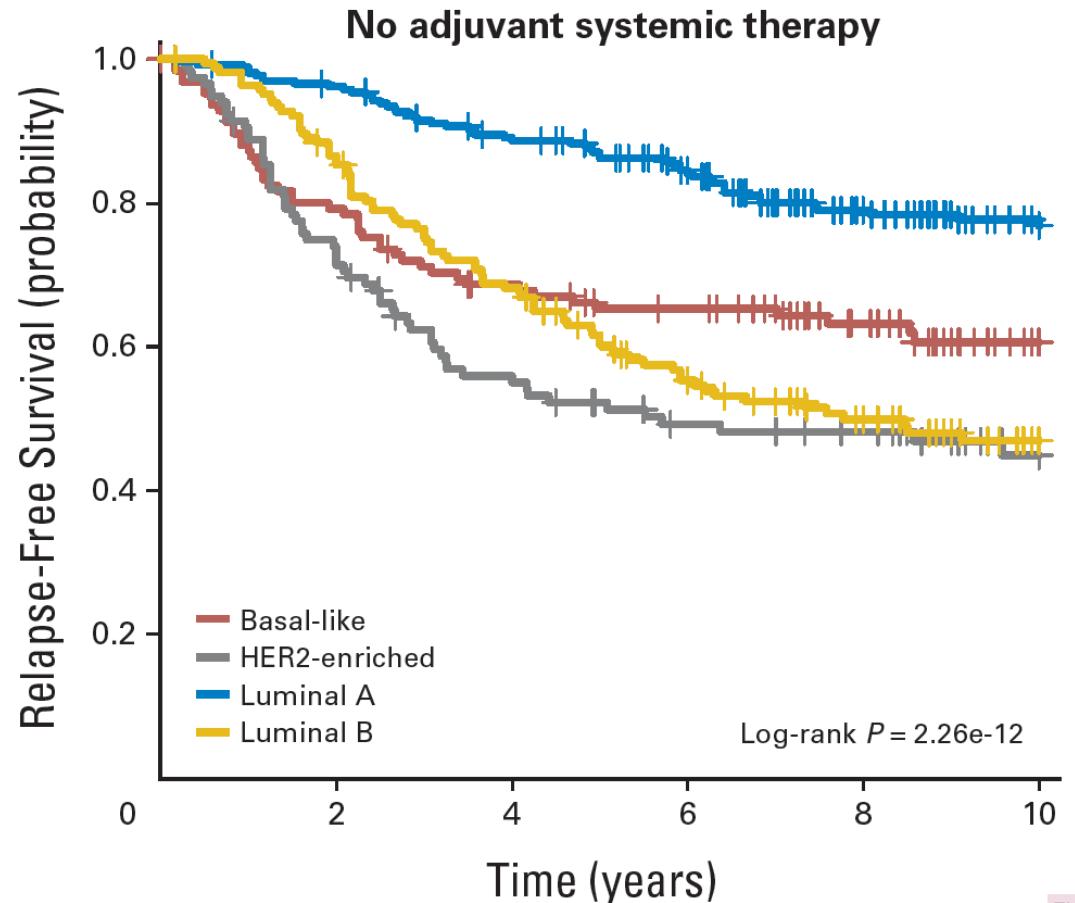
- Pembrolizumab

Biologie et hétérogénéité tumorale

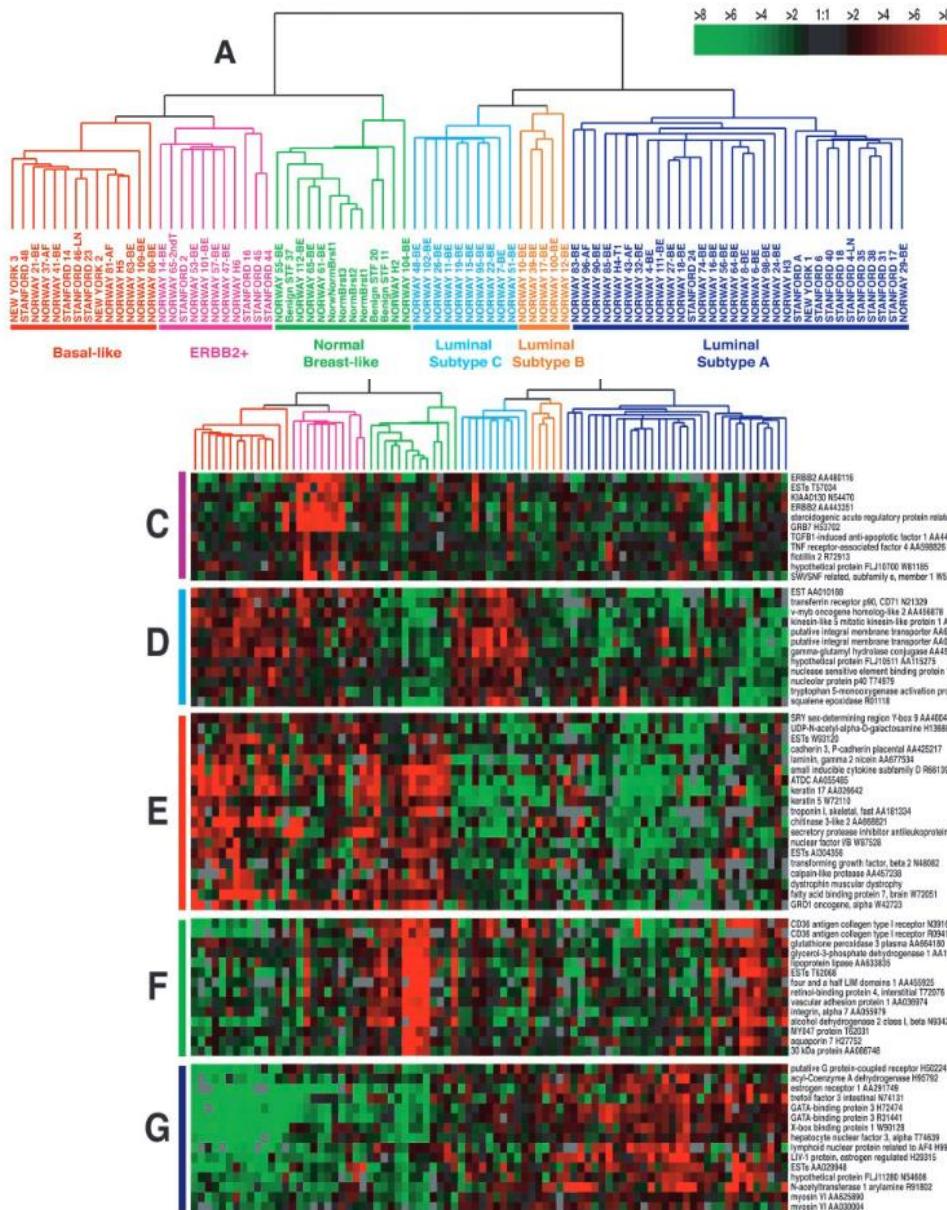
Une tumeur froide



Une maladie hétérogène

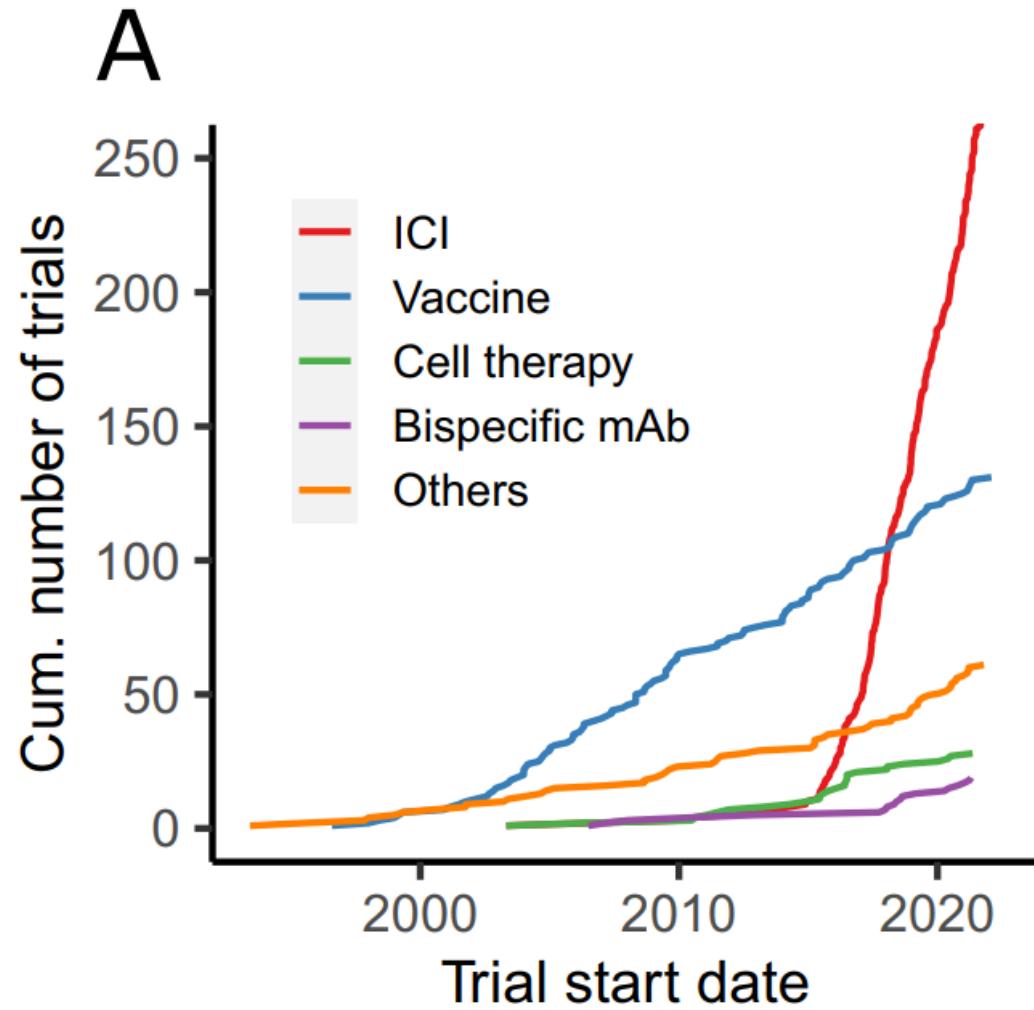


Fig



Parker, JCO 2009 ; Sorlie, Proc Natl Acad Sci U S A 2001

Un développement plus récent



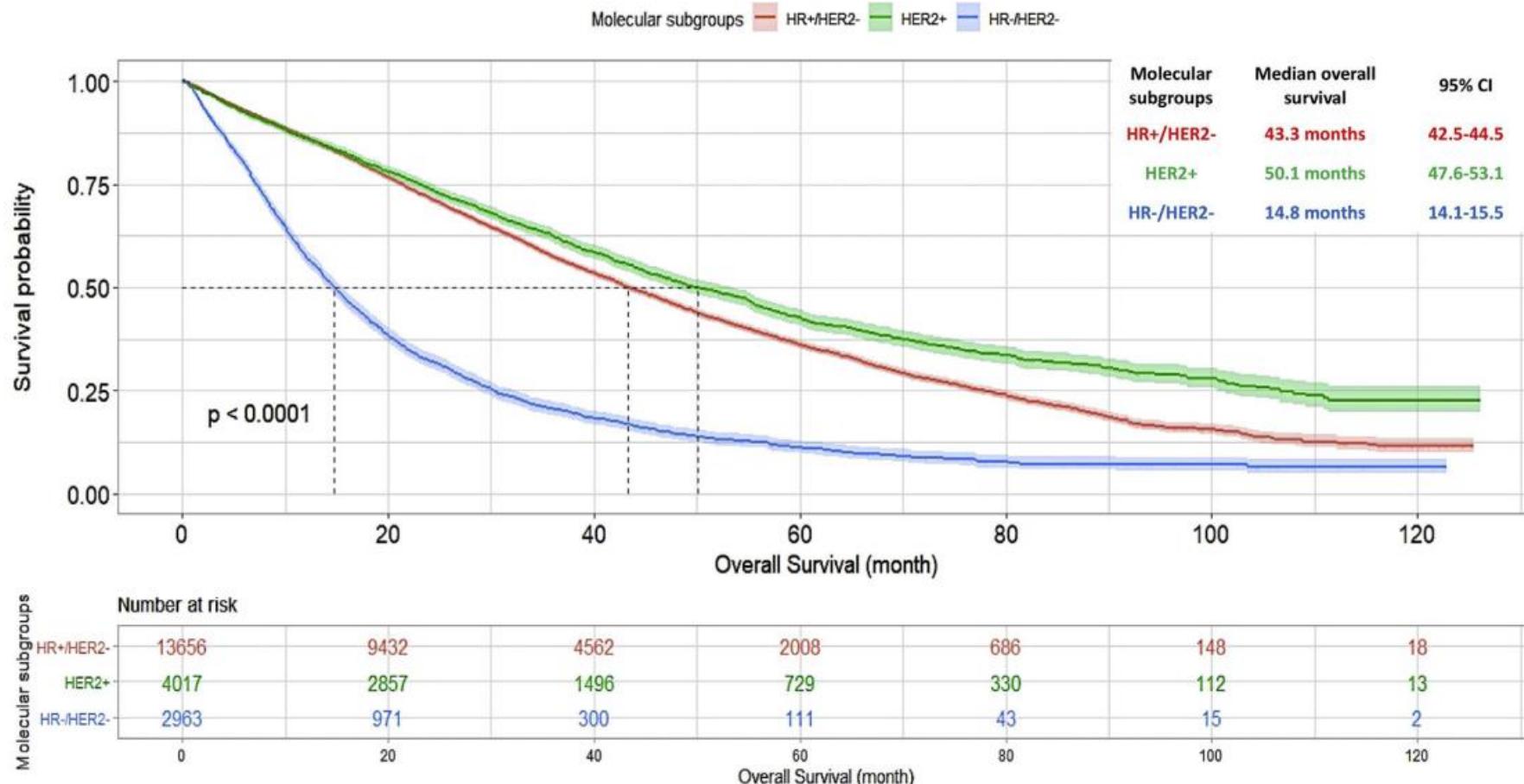
Deux situations cliniques

Cancer du sein localisé

Taux de rechute à 10 ans sans traitement adjuvant :

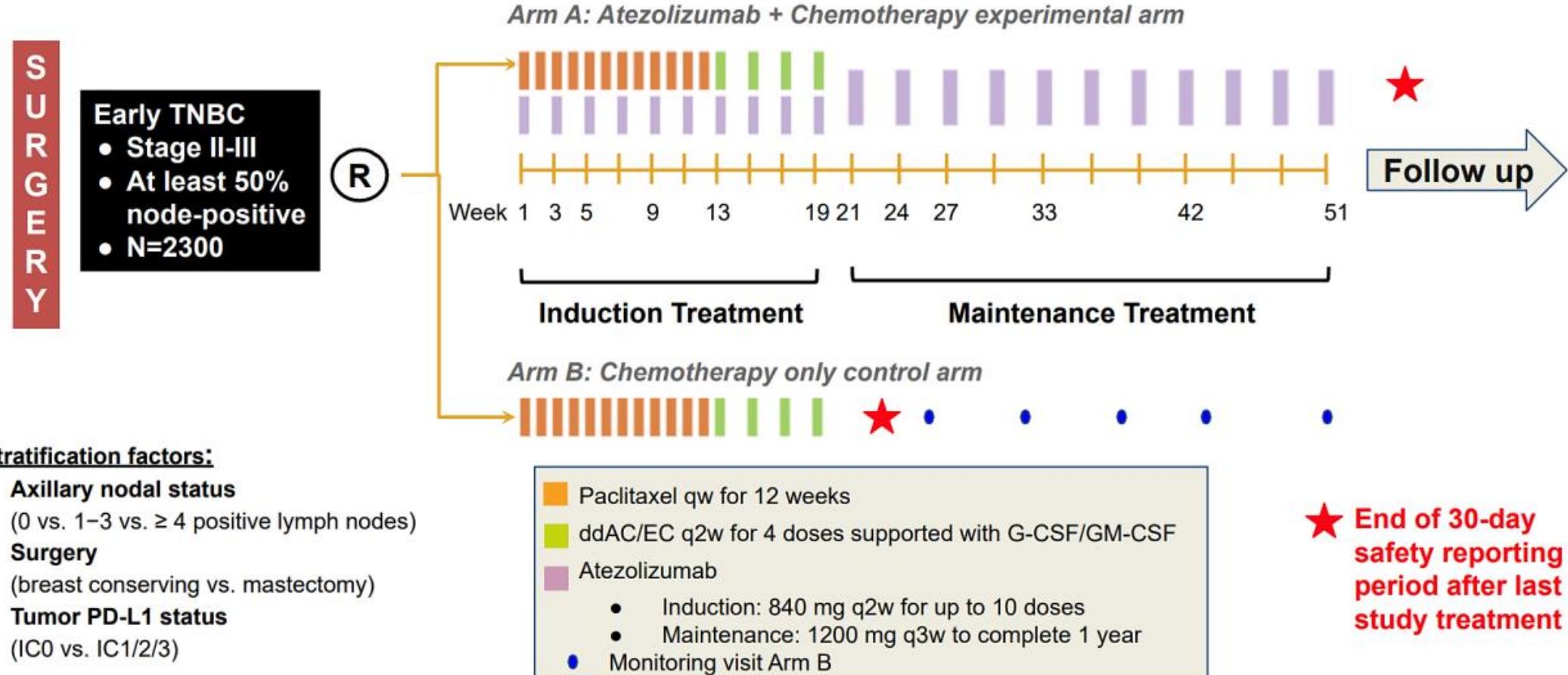
		T					
		< 1 cm	1 à 2 cm	2 à 3 cm	3 à 4 cm	4 à 5 cm	> 5 cm
N	0	10	19	25	31	37	44
	1 à 3	40	44	50	53	42	63
	4 à 6	54	58	62	65	69	73
	6 à 9	64	68	71	74	79	82
	> 10	78	81	83	84	86	87

Cancer du sein métastatique

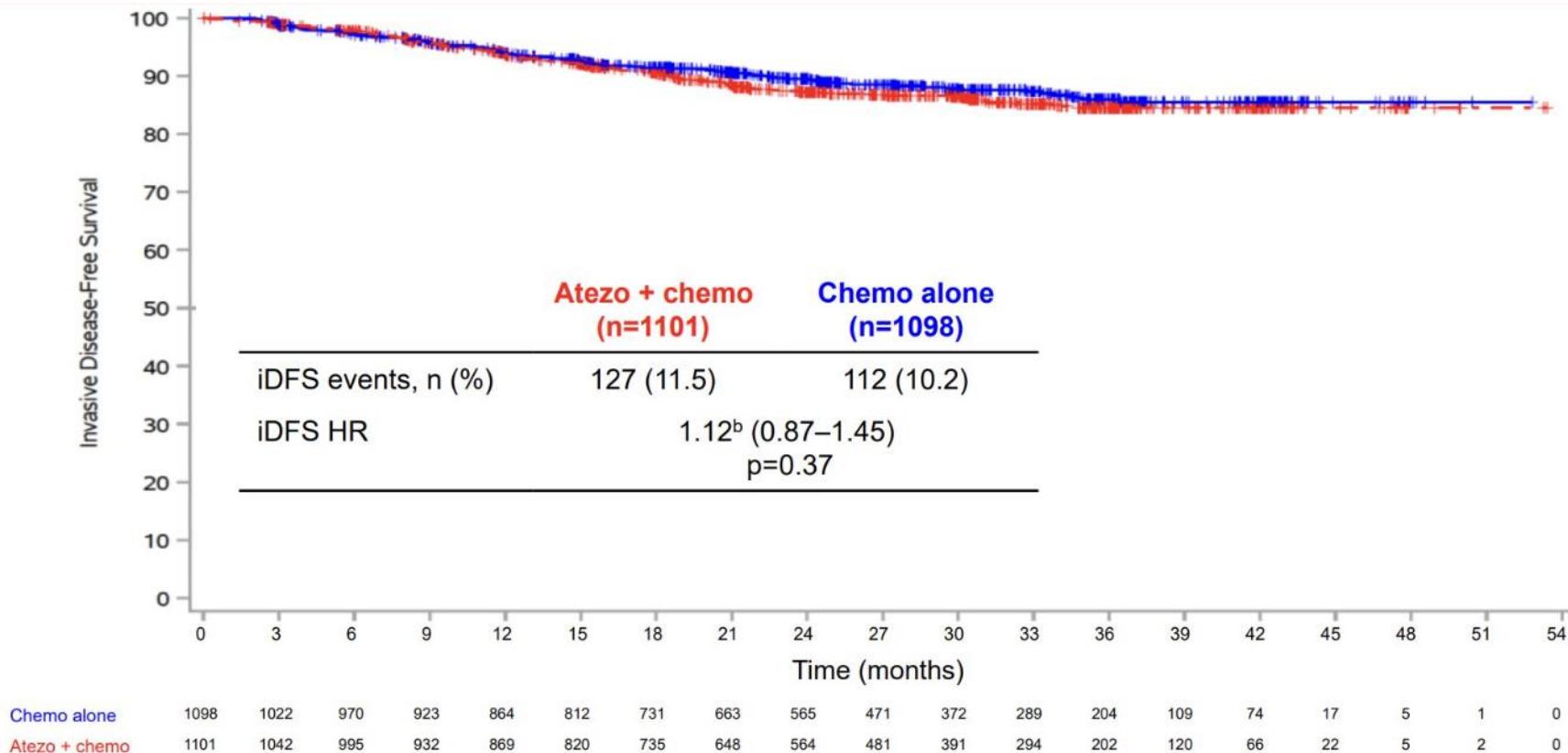


Cancer du sein localisé

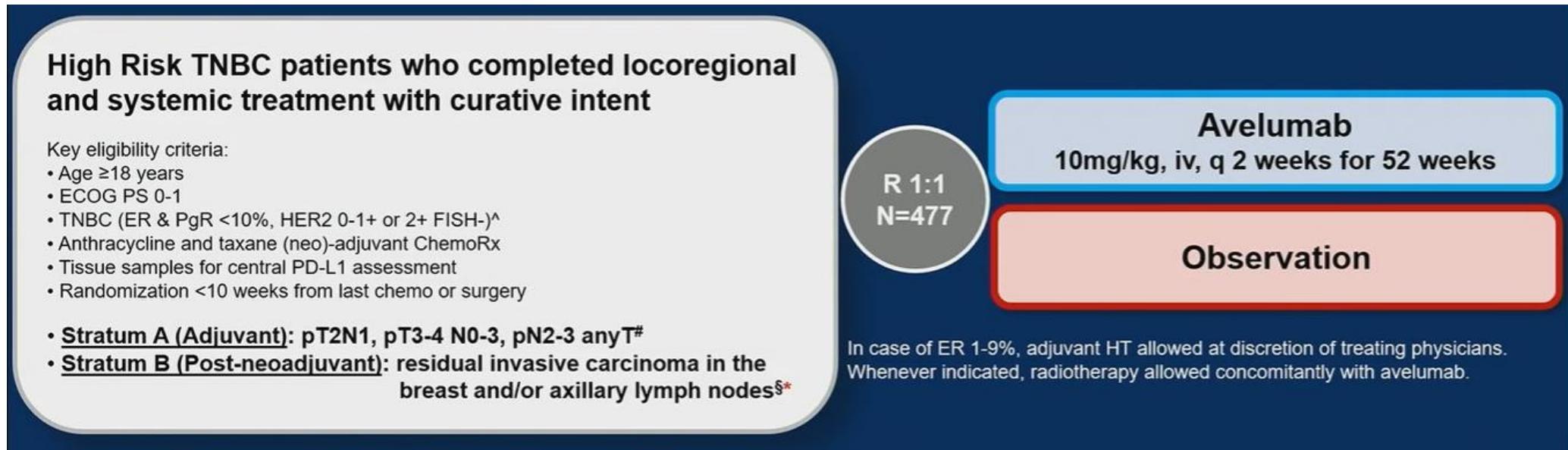
ALEXANDRA / IMpassion030 study design



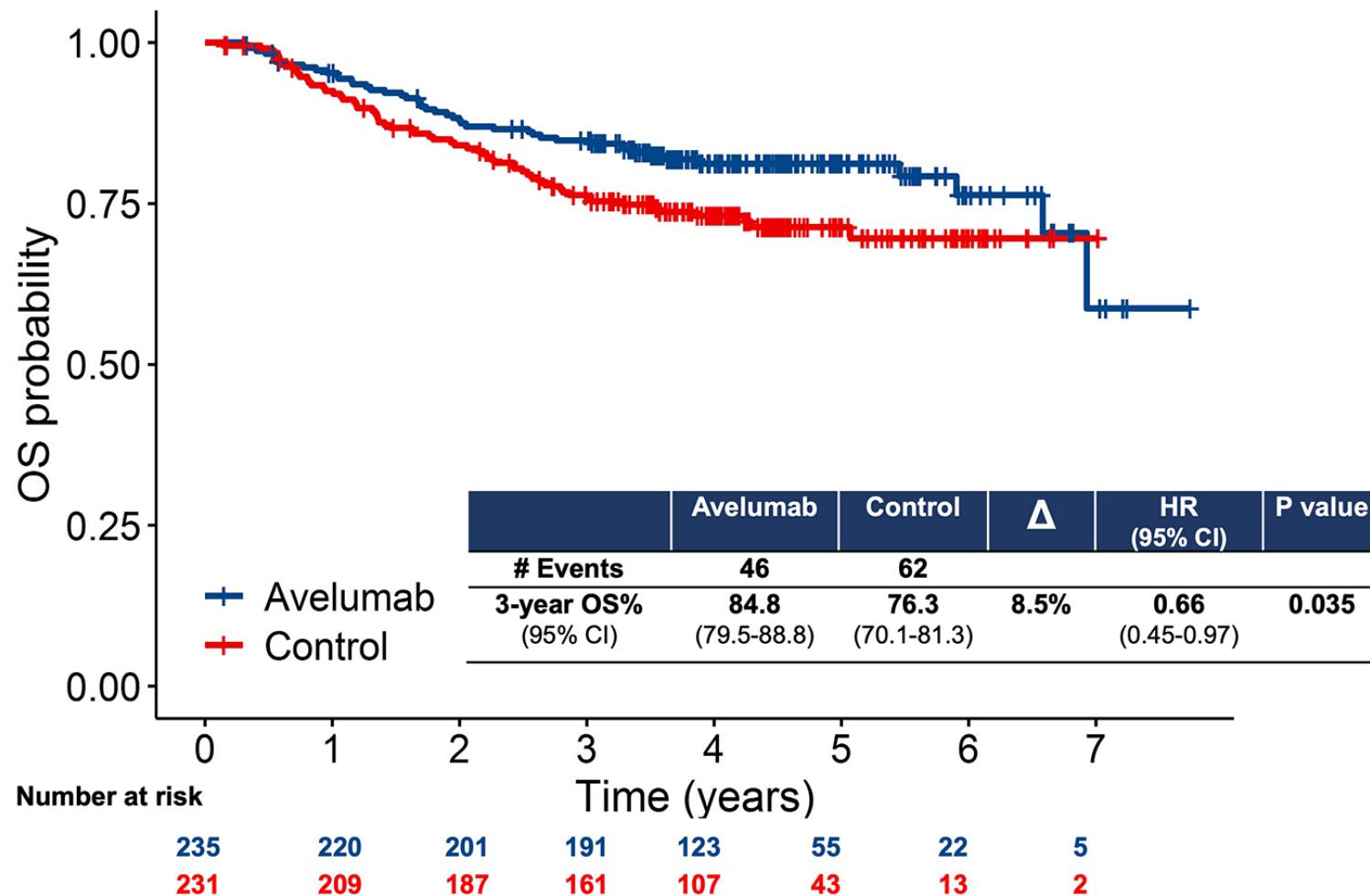
ALEXANDRA / IMpassion030 : DFS



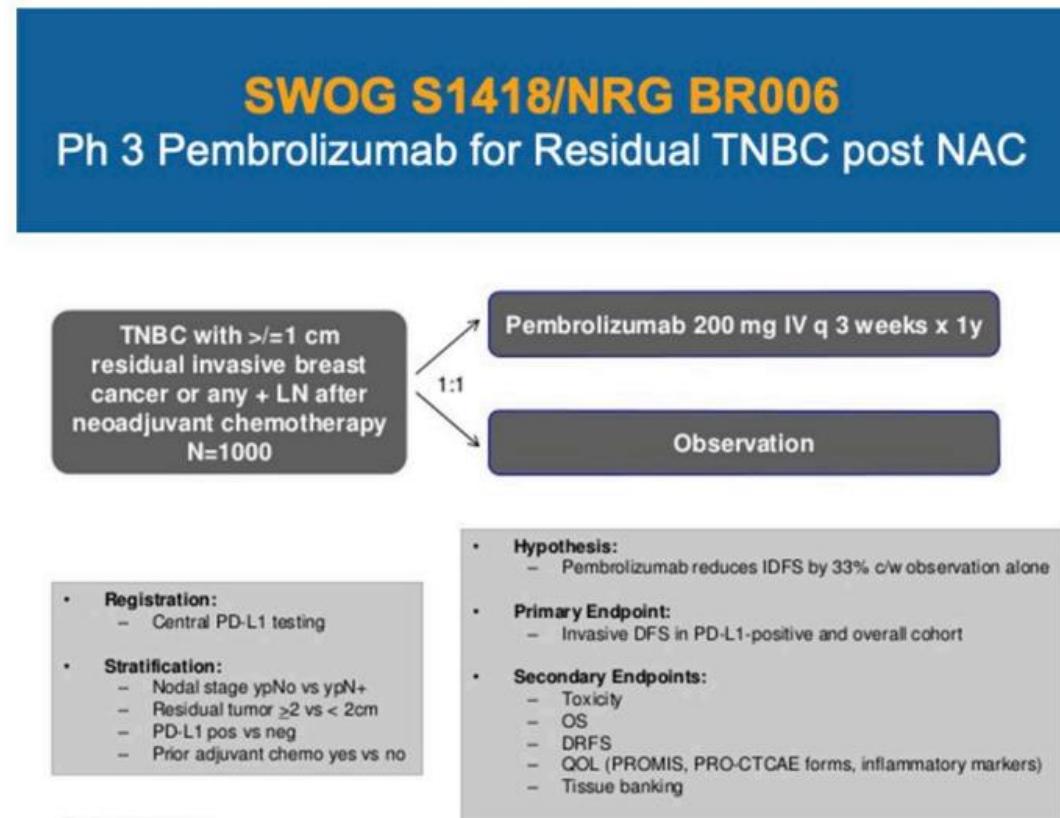
A-BRAVE study design



A-BRAVE : OS



SWOG S1418/ NRG BR-006 : résultats très attendus

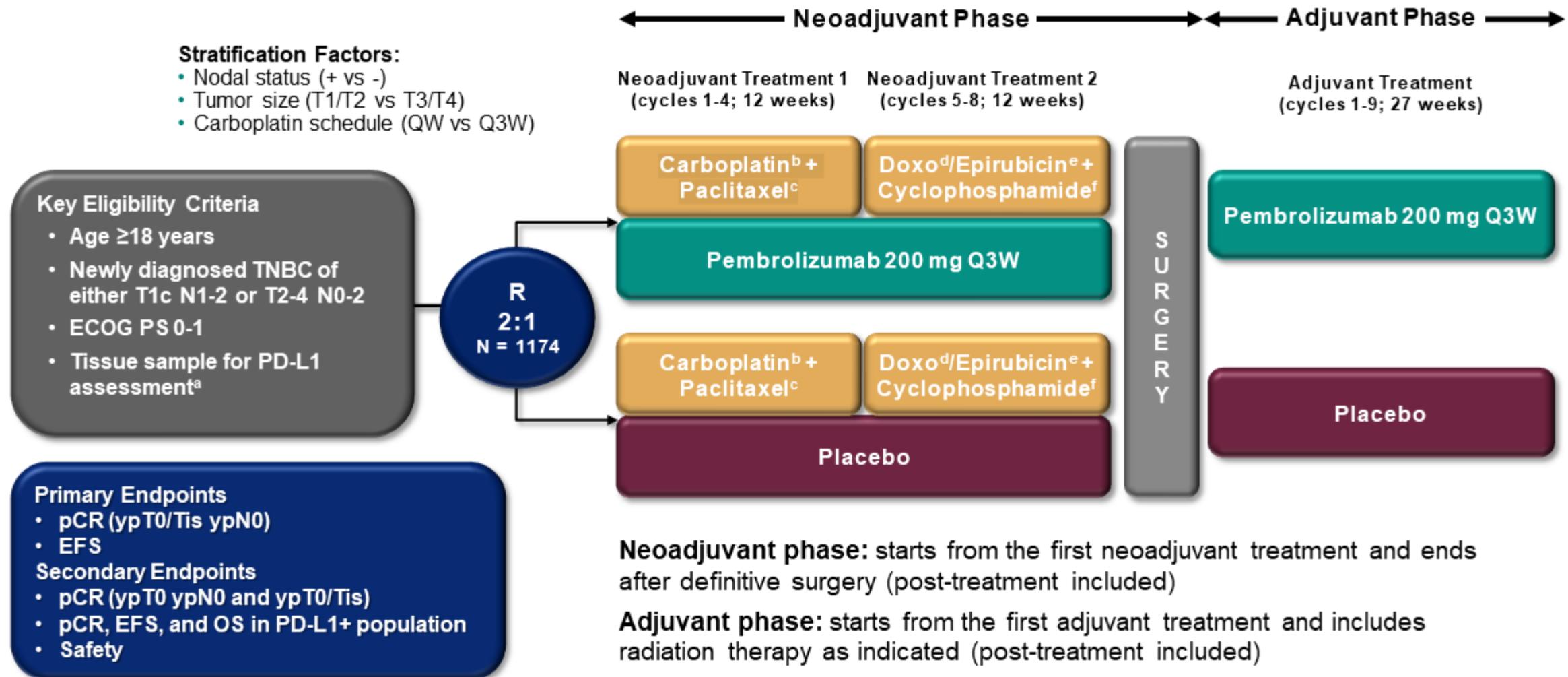


Néoadjuvant : des résultats contrastés

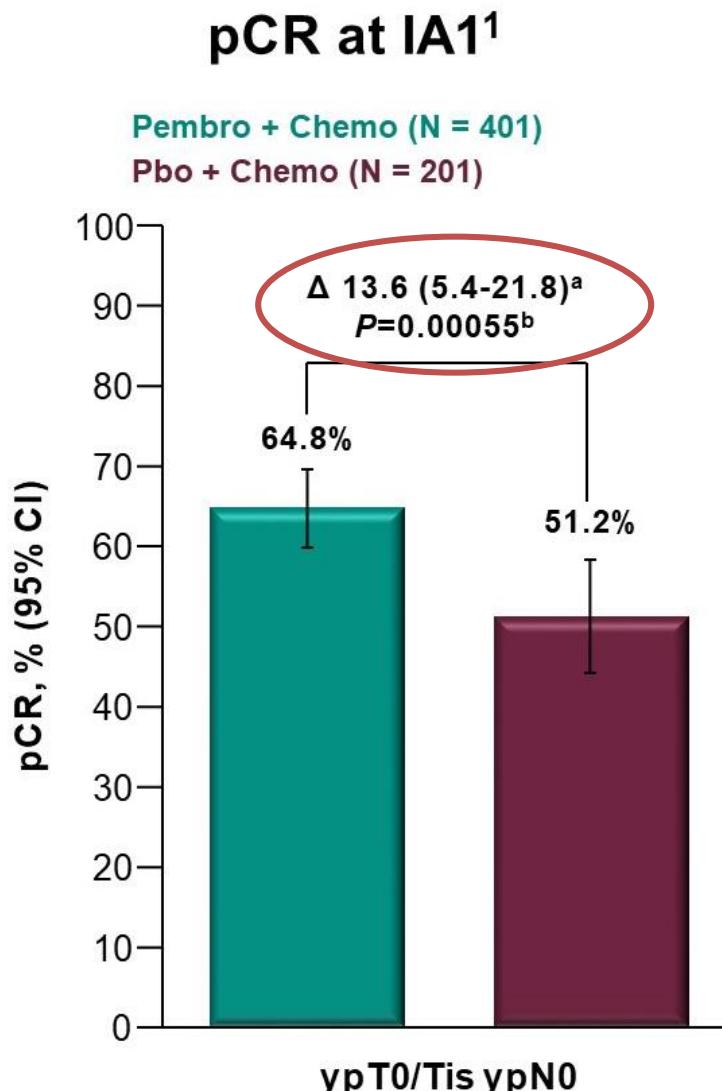
	GeparNuevo	IMpassion031	NeoTRIP	GeparDouze	Keynote 522
	Durvalumab	Atezolizumab	Atezolizumab	Atezolizumab	Pembrolizumab
n	174	333	280	1550	1174
pCR	+9.2%*	+16.5%*	+4.6%	+6.3%	+13.6%*
EFS	HR 0.48	HR 0.76	HR 1.08*	HR 0.80*	HR 0.63*

*primary endpoint

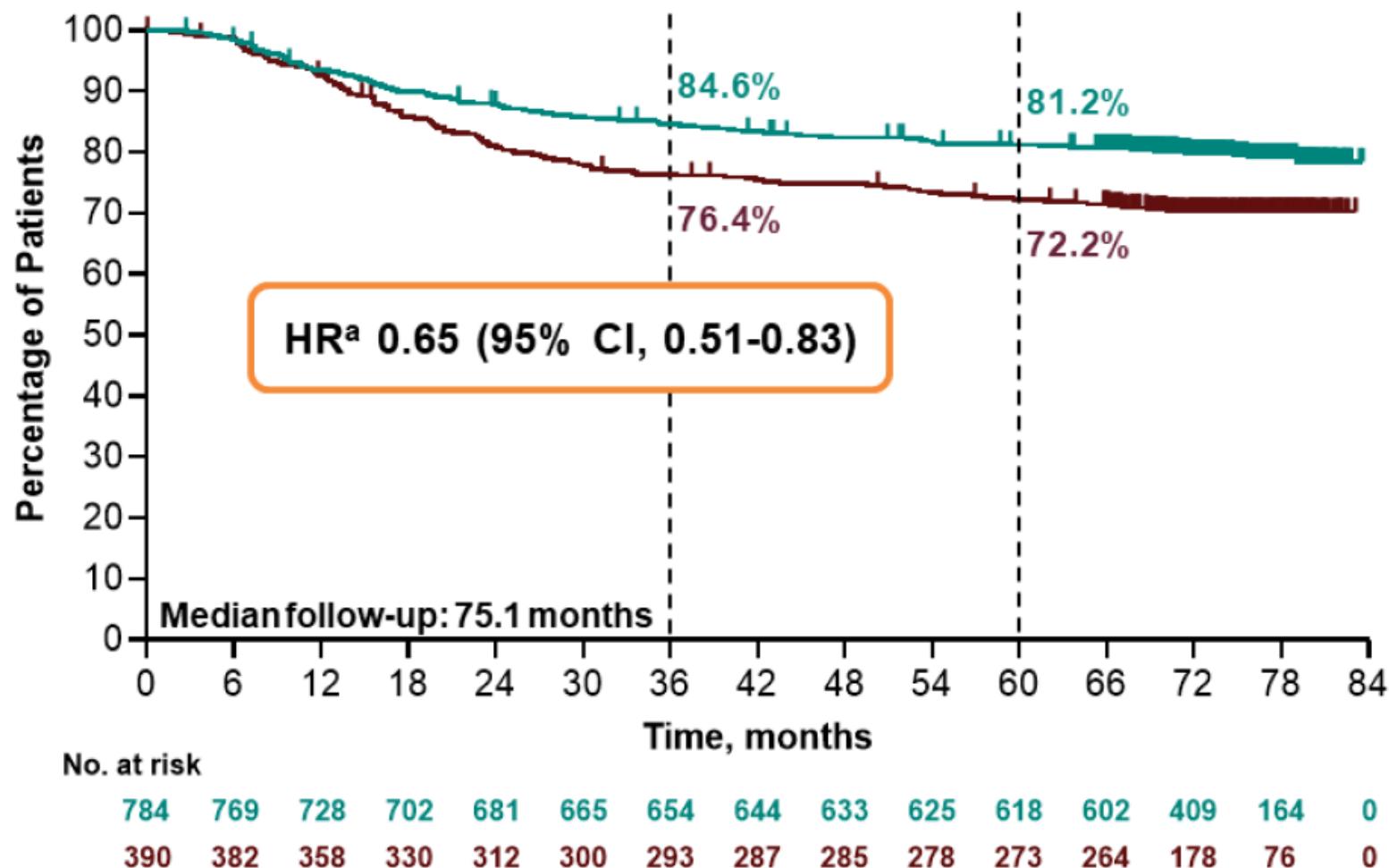
Keynote-522 Study Design



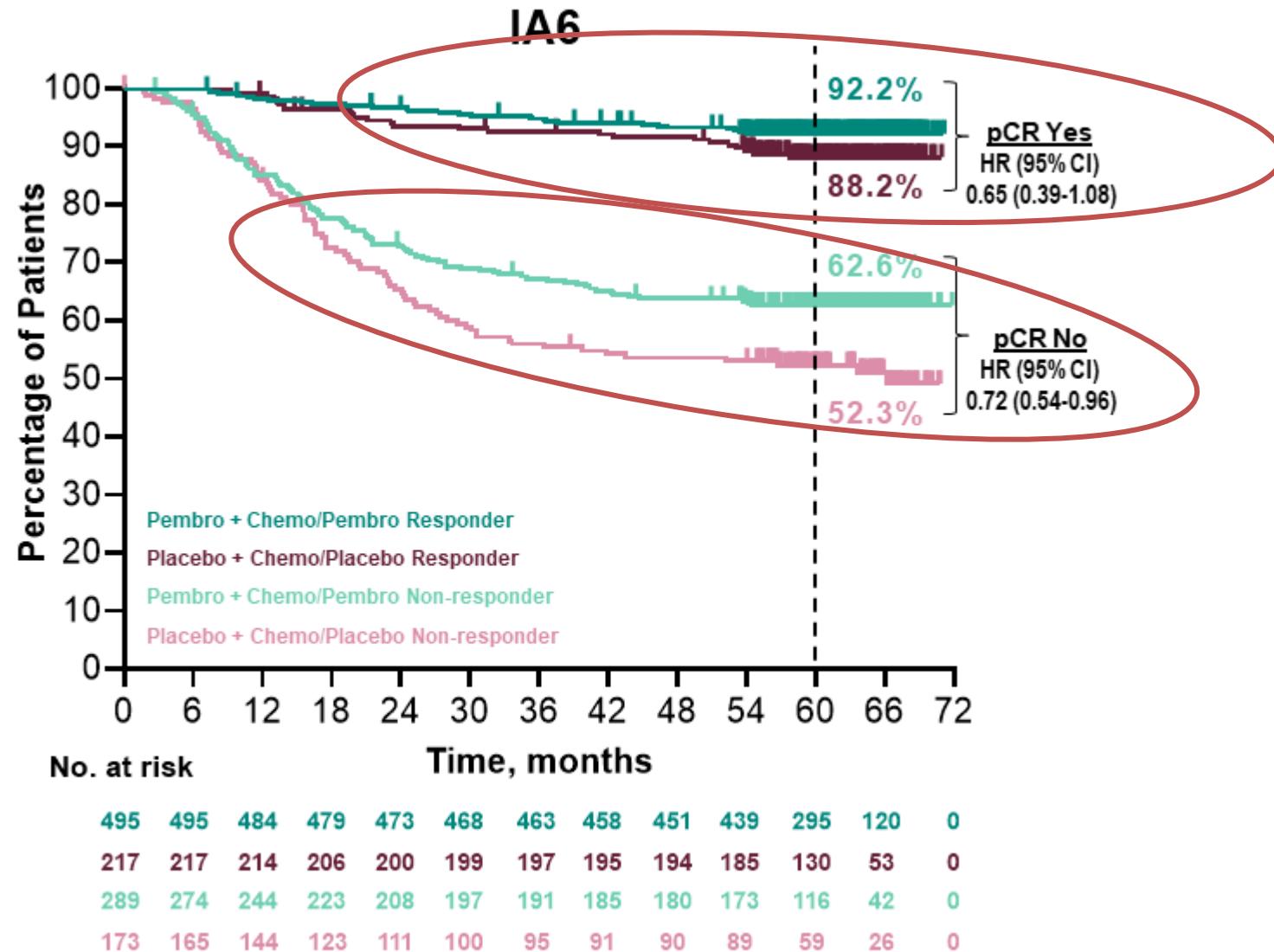
Keynote-522 : pCR



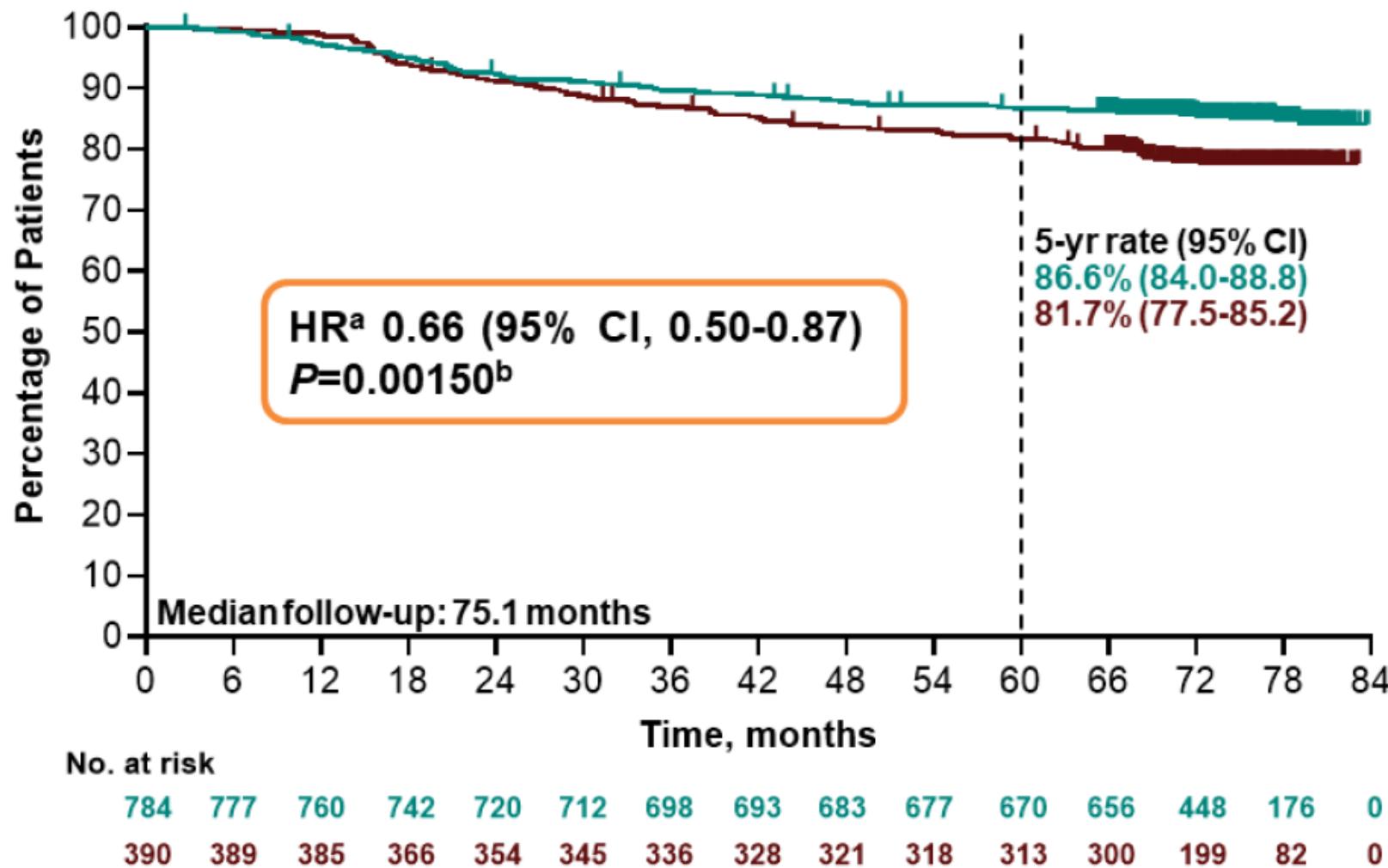
Keynote-522 : EFS



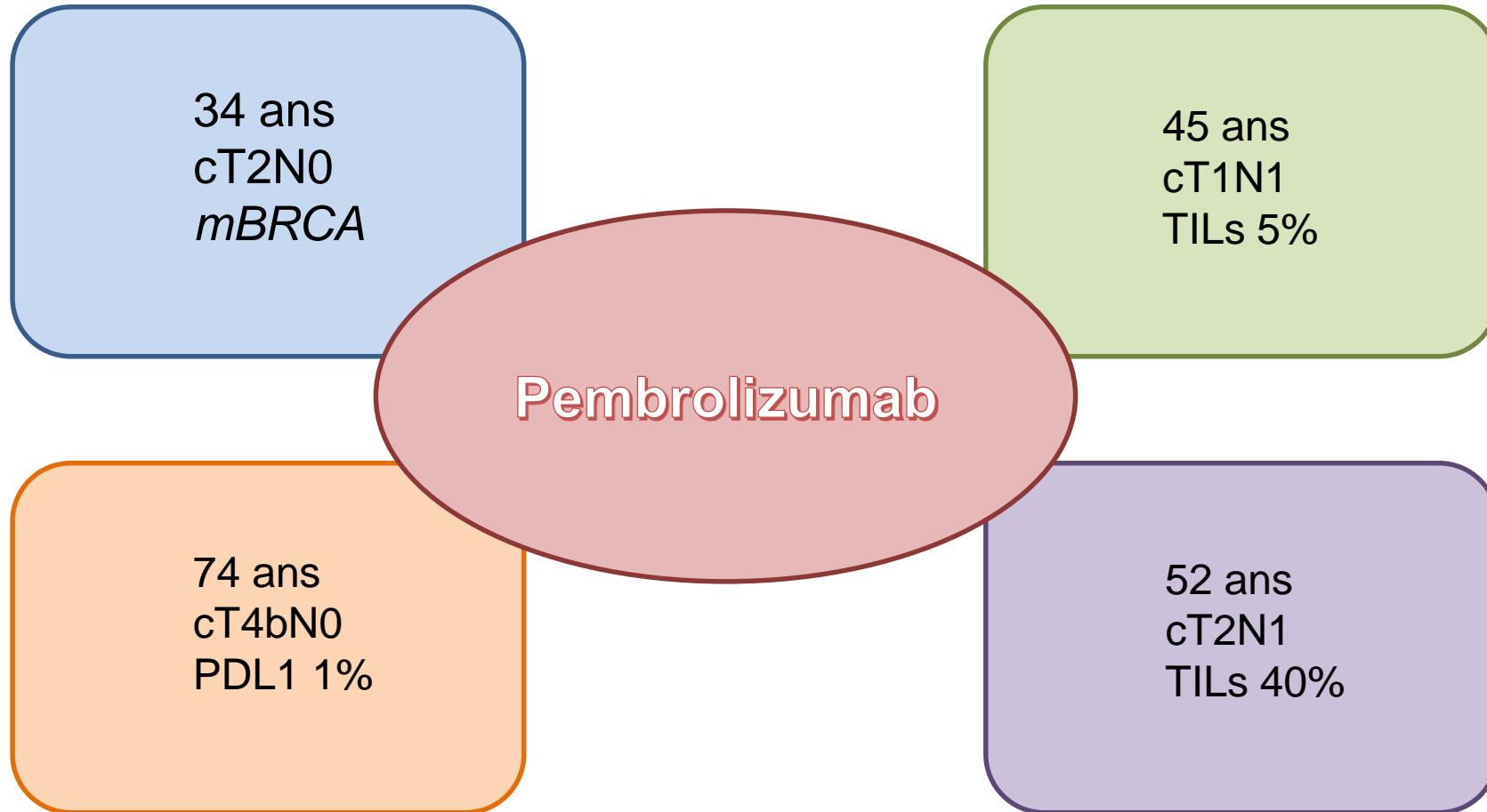
Keynote-522 : EFS by pCR



Keynote-522 : Overall survival



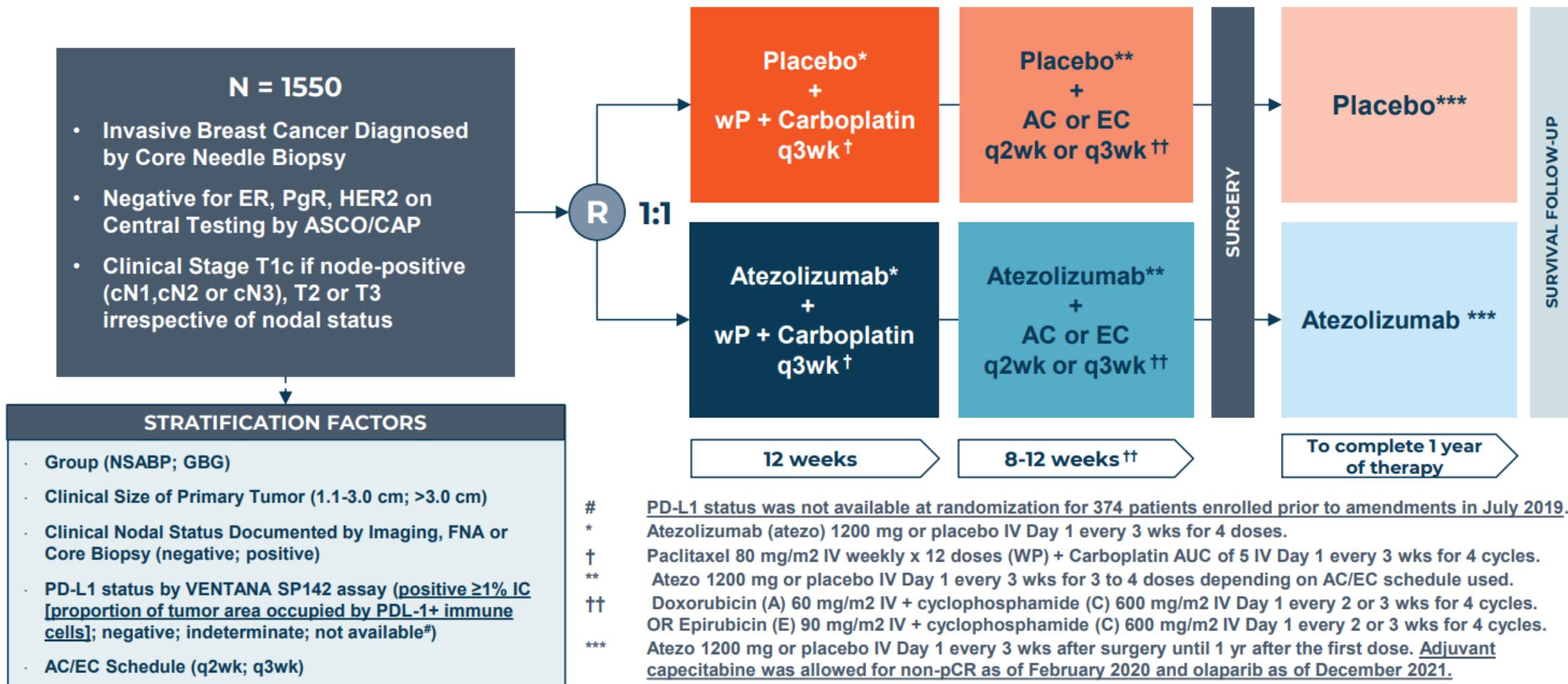
Médecine personnalisée ?



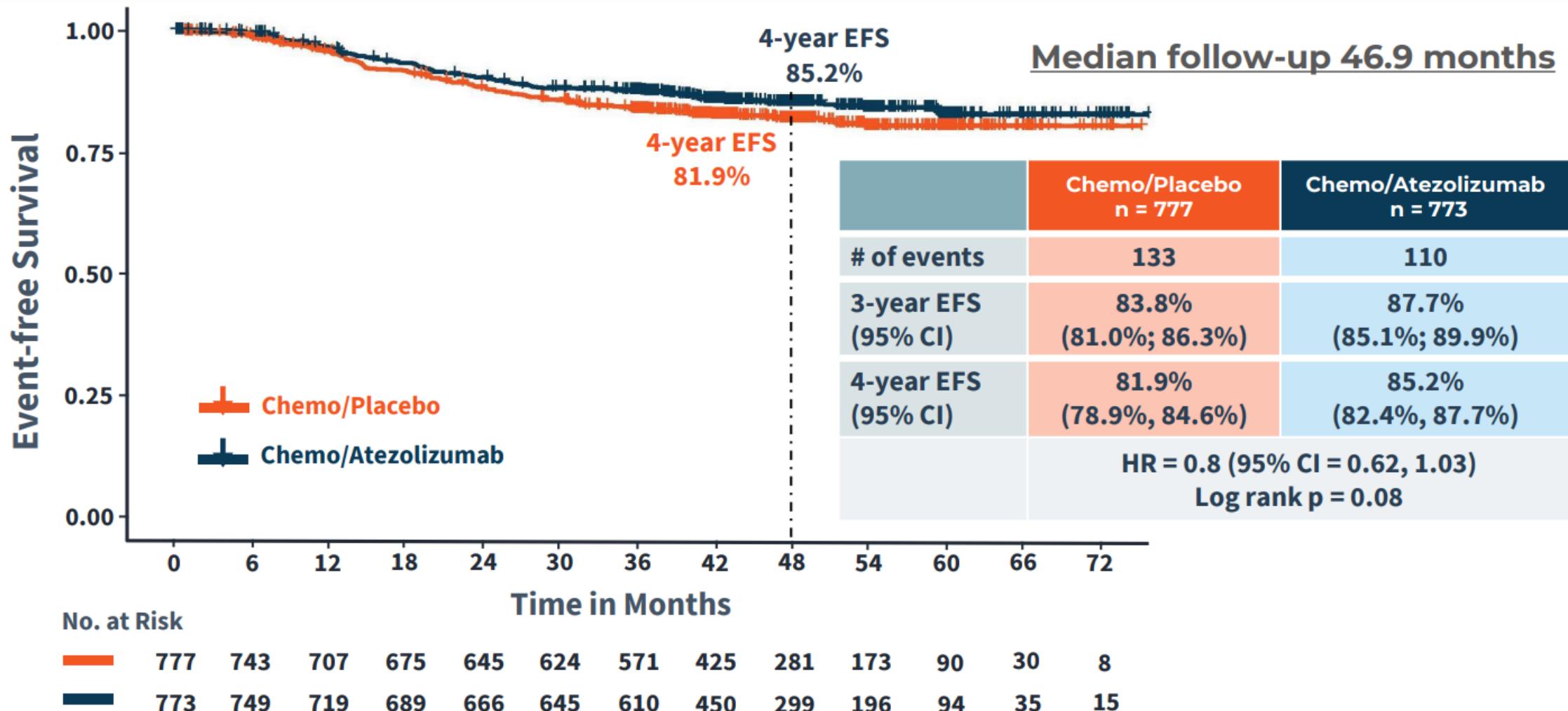
Défis majeurs

- 8 femmes sur 10 sont guéries sans immunothérapie dans le bras standard
- Il faut traiter 20 femmes pour sauver 1 vie
- Toxicités importantes, définitives, pour un traitement préventif
- Pas de biomarqueurs
- Pas de chimiothérapie dose dense
- Pas de chimiothérapie de rattrapage

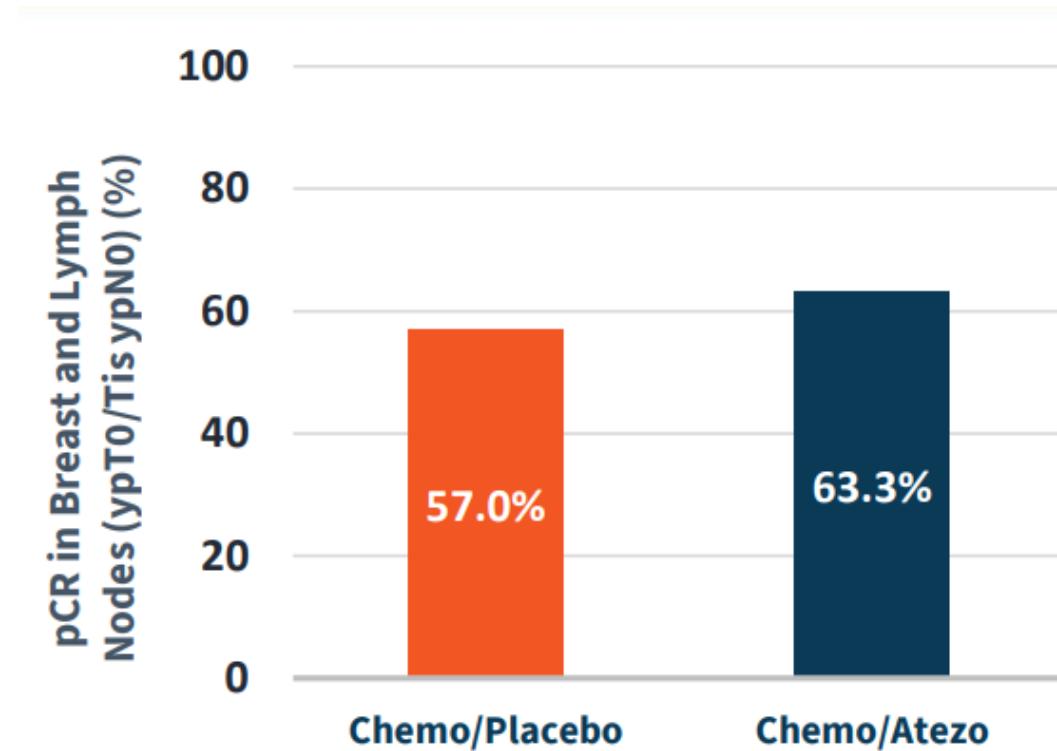
GeparDouze study design



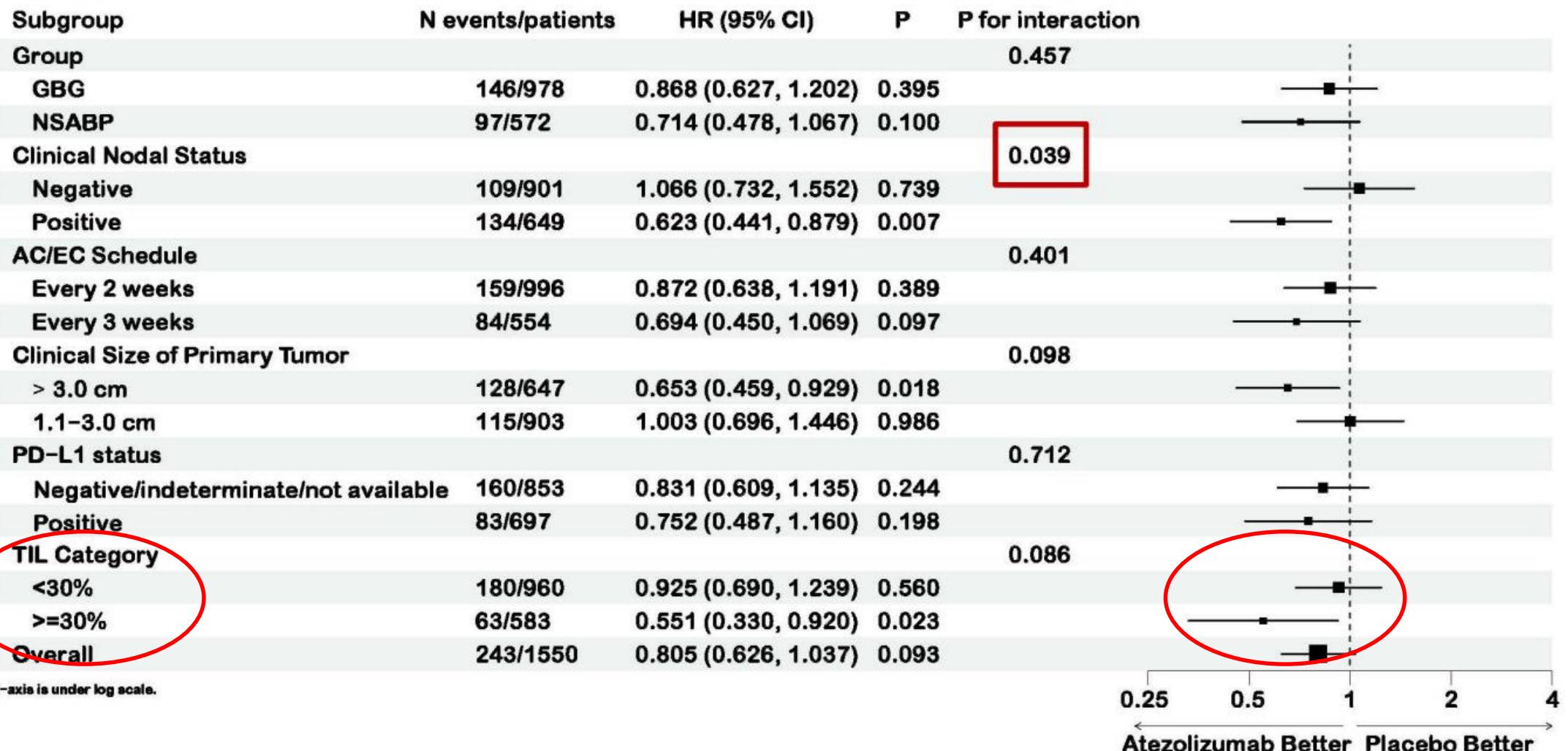
GeparDouze : EFS



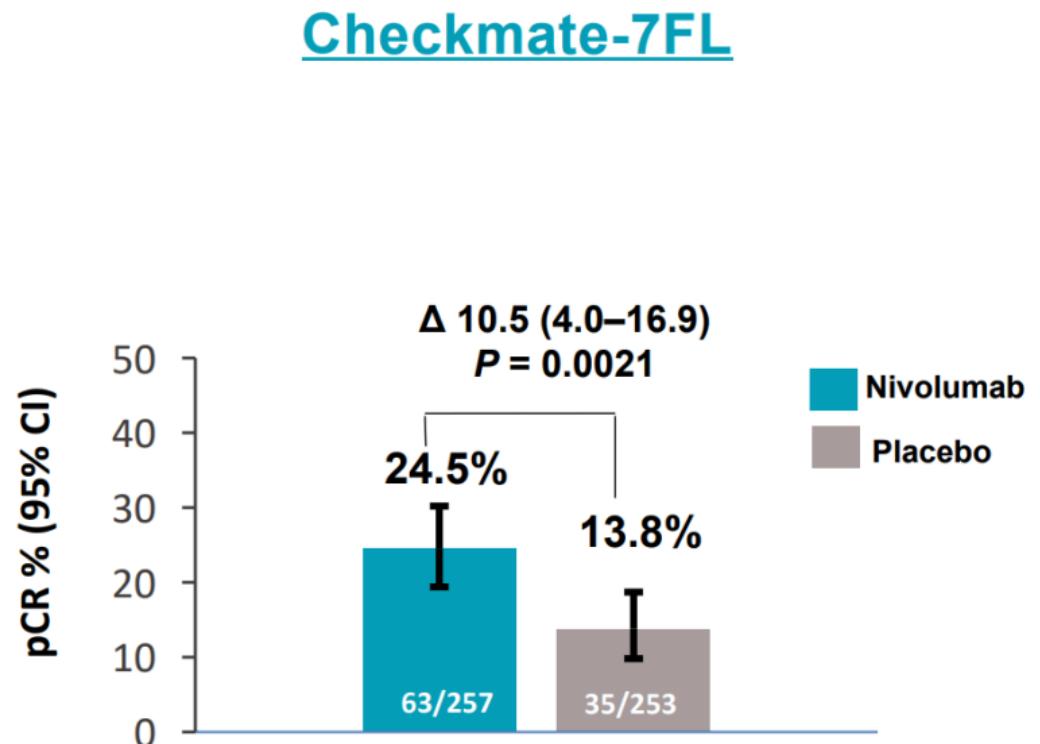
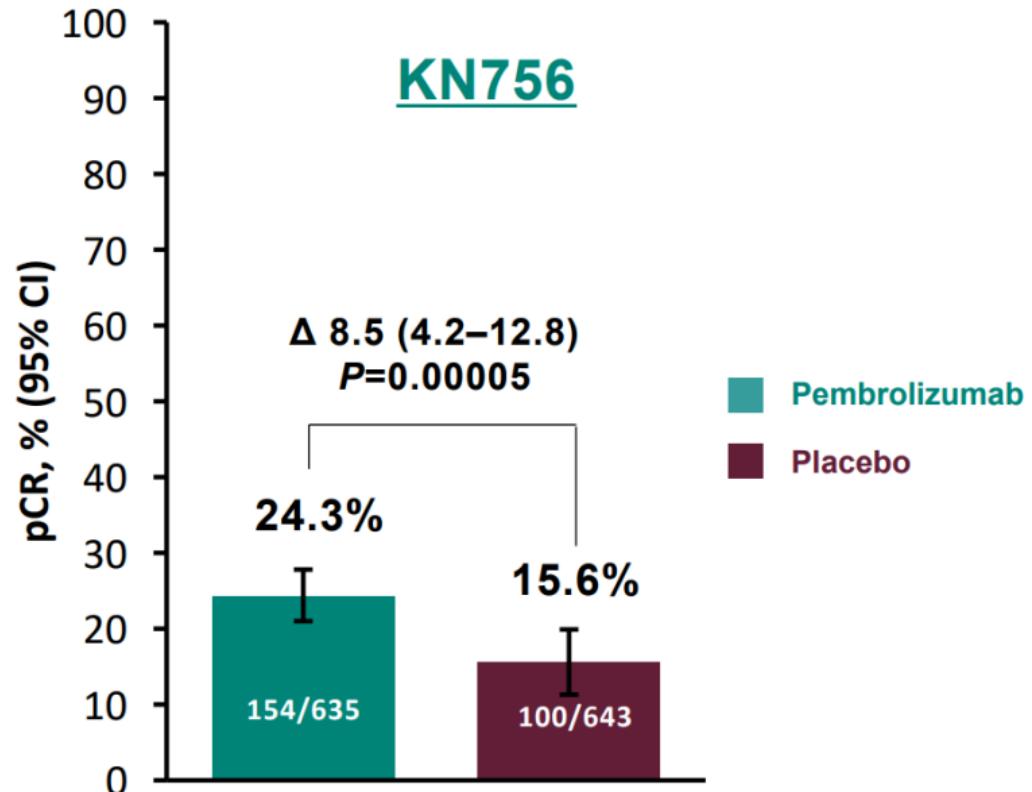
GeparDouze : pCR



Test d'hétérogénéité positif



Neoadjuvant ICI : ER+



Perspectives

- Etudes de biomarqueurs : médecine de précision
- Etudes de désescalade
- Etudes d'escalade : combinaisons avec les ADC
- **Désescalade :**
 - SCARLET : randomise la désescalade anthracyclines après 3 cycles TC + pembrolizumab
 - NeoTRACT : désescalade basée sur les TILs
 - Optimice-pCR : pembrolizumab adjuvant versus observation si pCR
- **Escalade :**
 - TROPION-Breast04 : neoadjuvant Dato-DXd + durvalumab versus schéma Kn-522
 - TROPION-Breast03 : adjuvant Dato-DXd +/- durvalumab si résidu
 - OptimICE-RD (escalade) : ajout SaciGovi au pembrolizumab adjuvant si résidu

Cancer du sein métastatique

Première ligne

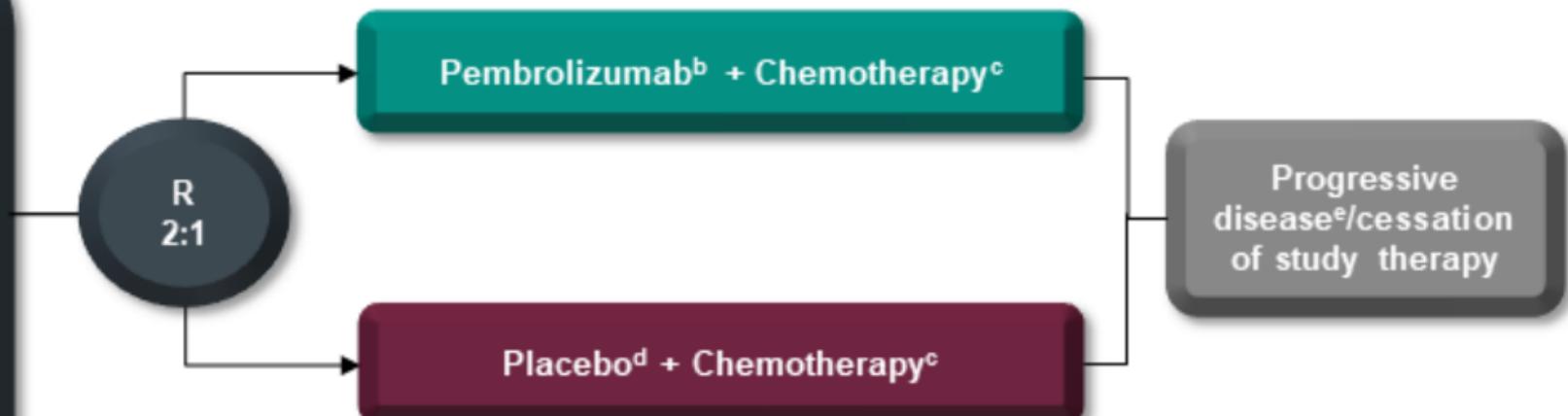
	Impassion130	Impassion131	Keynote-355
	Atezolizumab	Atezolizumab	Pembrolizumab
n	902	651	847
	ITT	PDL1+	CPS \geq 10
PFS	7,2 mois	6 mois	9,7 mois
HR PFS	0.80*	0.82*	0.66*
HR OS	0.87*	1.11	0.73*

*primary endpoint

Keynote-355

Key Eligibility Criteria

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



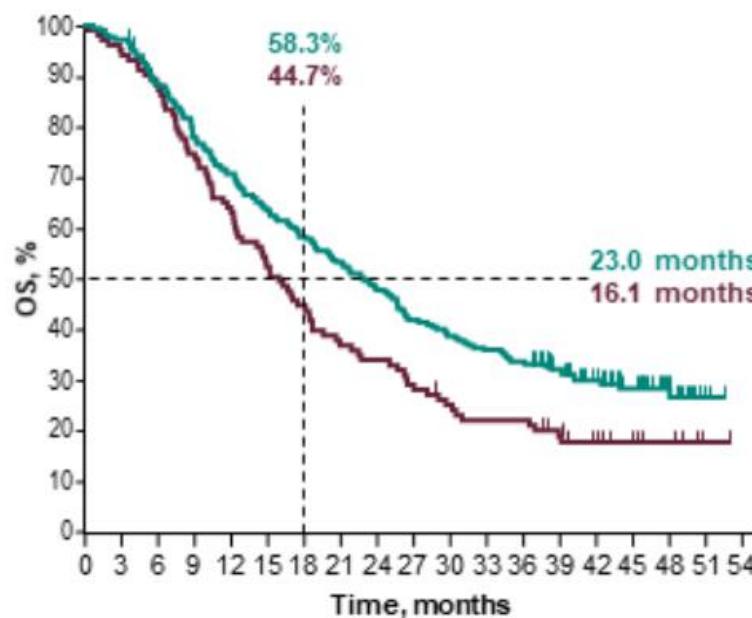
Stratification Factors:

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

Keynote-355 : OS

PD-L1 CPS ≥ 10

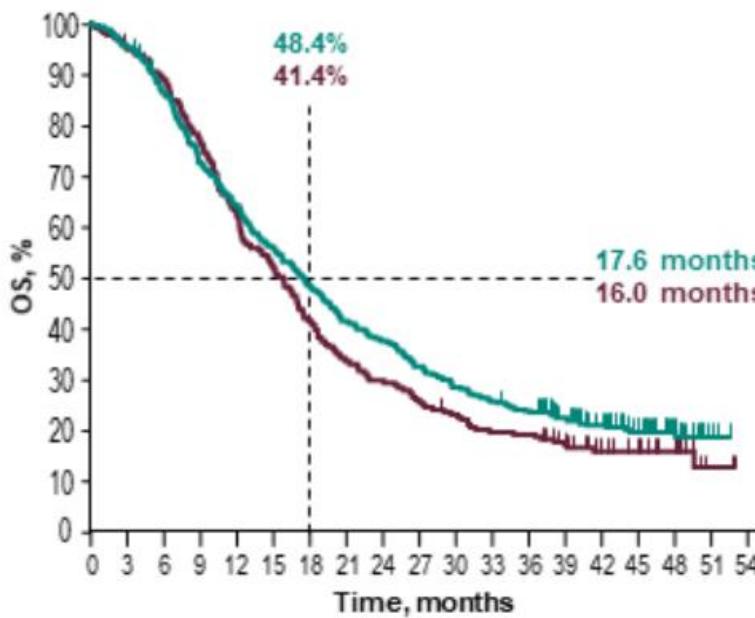
	n/N	Events	HR (95% CI)	P-value (one-sided)
Pembro + Chemo	155/220	70.5%	0.73 (0.55-0.95)	0.0093 ^a
Placebo + Chemo	84/103	81.6%		



No. at risk
220 214 193 171 154 139 127 116 105 91 84 78 73 59 43 31 17 2 0
103 98 91 77 66 55 46 39 35 30 25 22 22 17 12 8 6 2 0

PD-L1 CPS ≥ 1

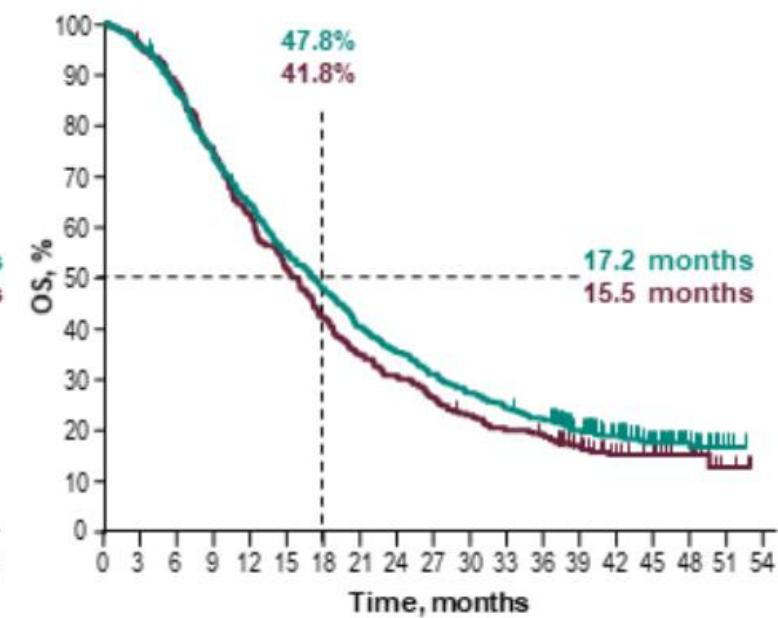
	n/N	Events	HR (95% CI)	P-value (one-sided)
Pembro + Chemo	336/425	79.1%	0.86 (0.72-1.04)	0.0563 ^b
Placebo + Chemo	177/211	83.9%		



No. at risk
425 406 365 308 271 236 204 175 159 137 120 108 99 80 60 38 21 3 0
211 200 187 163 133 110 87 71 62 54 47 40 39 30 21 15 10 2 0

ITT

	n/N	Events	HR (95% CI)
Pembro + Chemo	460/566	81.3%	0.89 (0.76-1.05) ^c
Placebo + Chemo	238/281	84.7%	



No. at risk
566 539 486 415 363 330 926 922 620 0 174 153 137 124 94 69 42 22 4 0
281 267 246 209 174 144 117 97 85 73 62 54 50 38 25 18 12 3 0

Conclusion

- Seuls les ICI ont pour l'instant leur place dans le traitement du cancer du sein triple négatif
- En situation localisée :
 - L'ajout du pembrolizumab permet de diminuer la mortalité d'un tiers
 - MAIS aux prix de toxicités parfois graves et/ou définitives
 - MAIS sans critère de sélection à l'ère de la médecine de précision
- En situation métastatique :
 - Le pembrolizumab diminue la mortalité d'un quart dans une population sélectionnée

Phase 2 ABCSG-34

- Tecemotide = vaccin anti mucine-1 pour induire réponse immune
- Situation néoadjuvante, tout sous-type
- SoC +/- 12 injections de Tecemotide
- n = 400
- Pas d'effet sur le taux de réponse (pCR)
- Mais après 7 ans de follow-up :
 - DFS = 69,1% vs 60,5% (HR = 0,75 ; p = 0,141)
 - **OS = 83% vs 68,2% (HR = 0,53 ; p = 0,008)**

Anticorps bispécifiques PD-1/VEGF

- TNBC, ajout à une 1^{ère} ligne par taxanes

	n	ORR	mPFS
Ivonescimab	29	80.0%	9.36 mois
PM8002/BNT327	42	73.8%	13.5 mois
AK10510	19	75.0%	10.6 mois

Phase 2 SPARK (NCT04734262)

- 1^{ère} ligne TNBC
- Tislelizumab (anti-PD1) + sitravatinib (ITK multicible) + nab-paclitaxel
- ORR = 75,7%
- DCR = 97,3%
- mPFS = 10,6 mois

Phase 2 COMPLEMENT (NCT05174832)

- 1^{ère} ligne TNBC
- Cisplatine + nab-paclitaxel + pembrolizumab, maintenance par olaparib randomisée
- ORR = 86,5%
- 12-months PFS = 72,7%

Phase 1/2 BRIA-IMT (NCT03328026)

- 6 lignes de traitements préalables, tous types de cancer du sein métastatiques
- Cyclophosphamide puis Vaccin SV-BR-1-GM + retifanlimab (anti PD-1) + interferon-alpha
- ORR = 9,5%
- DCR = 55%
- Phase 3 va débuter

Je vous remercie pour votre attention