

Actualités cliniques en immuno-oncologie

Cancer du sein

Dr Hervé BISCHOFF





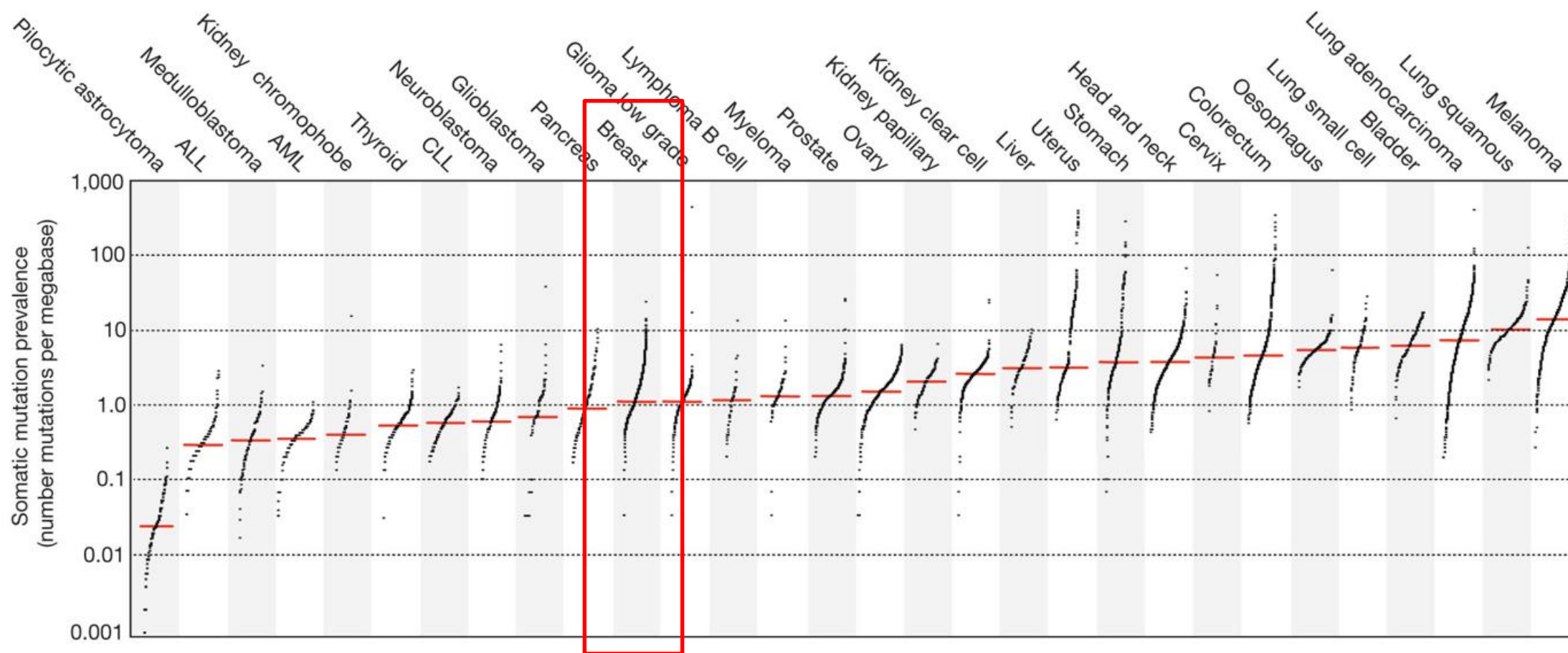
Pas de liens d'intérêt en rapport

AMM en mars 2025

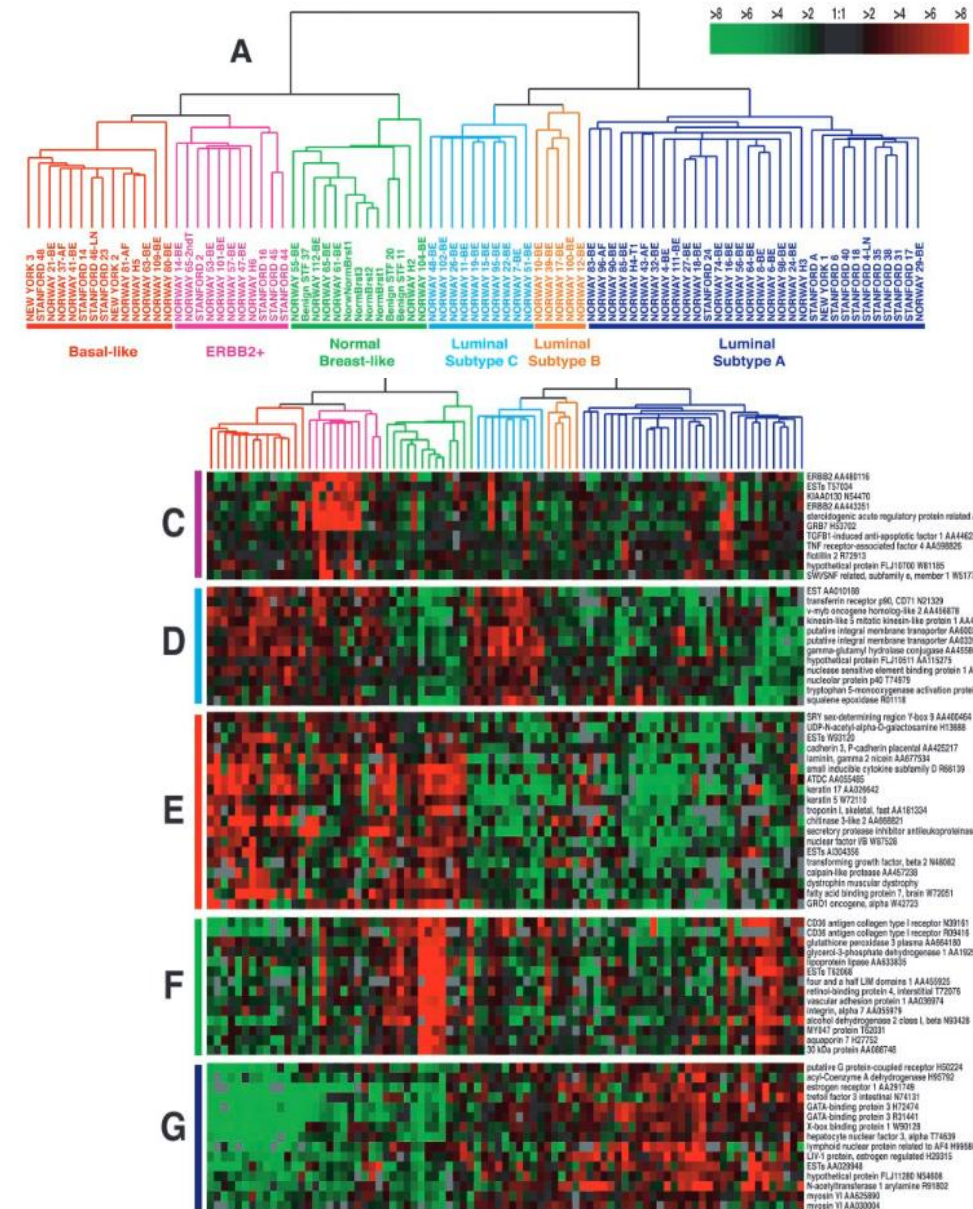
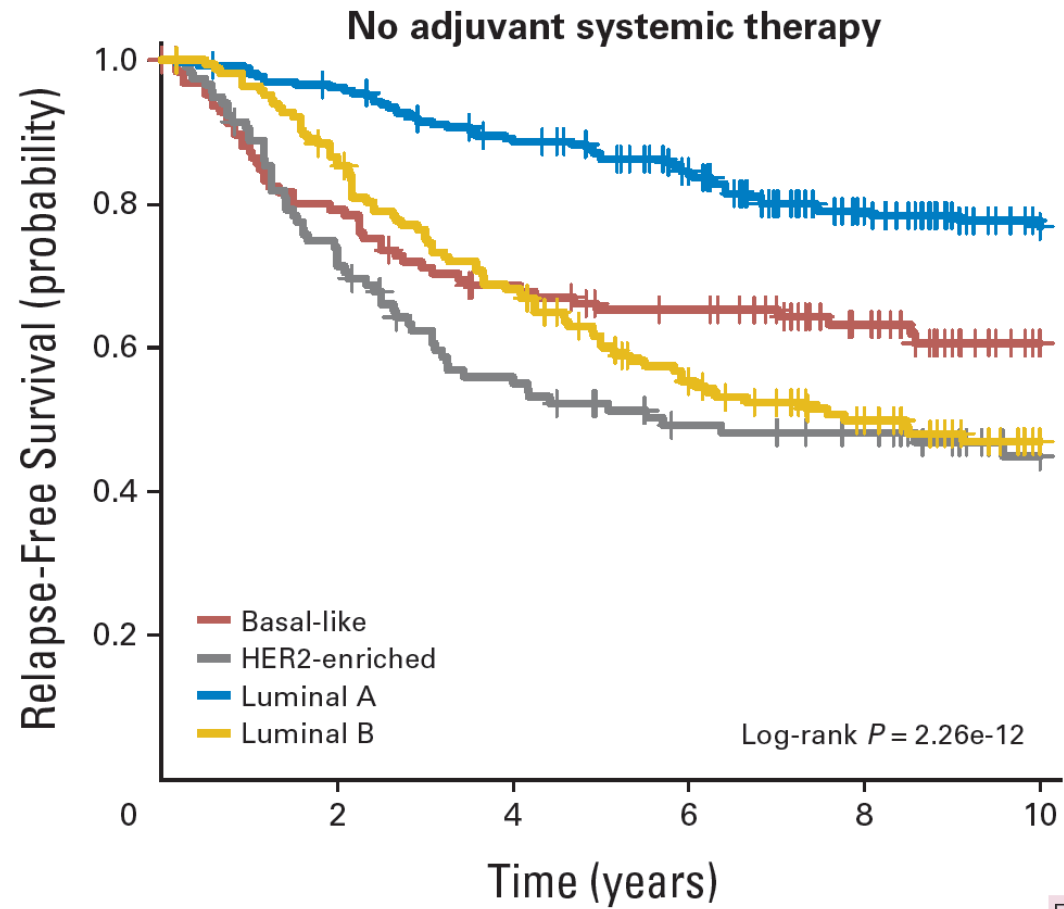
- Pembrolizumab

Biologie et hétérogénéité tumorale

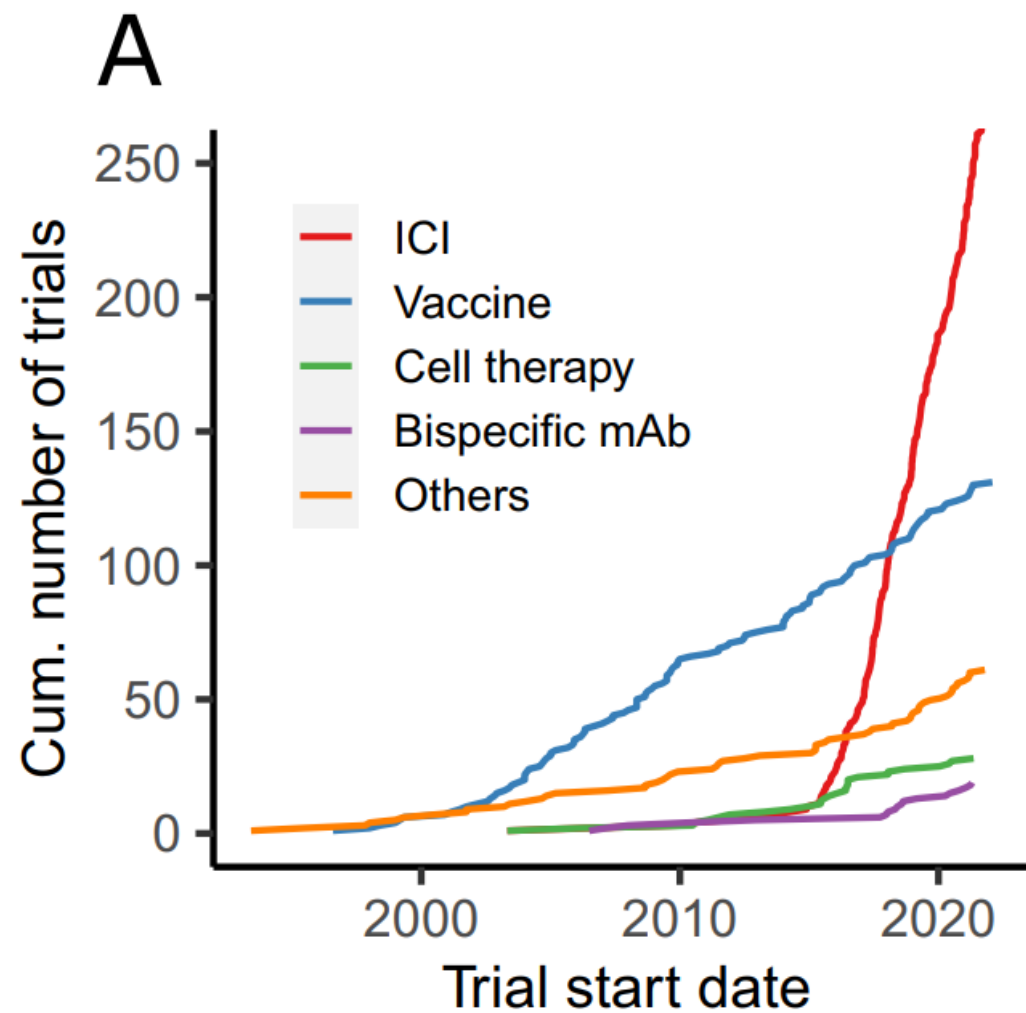
Une tumeur froide



Une maladie hétérogène



Un développement plus récent



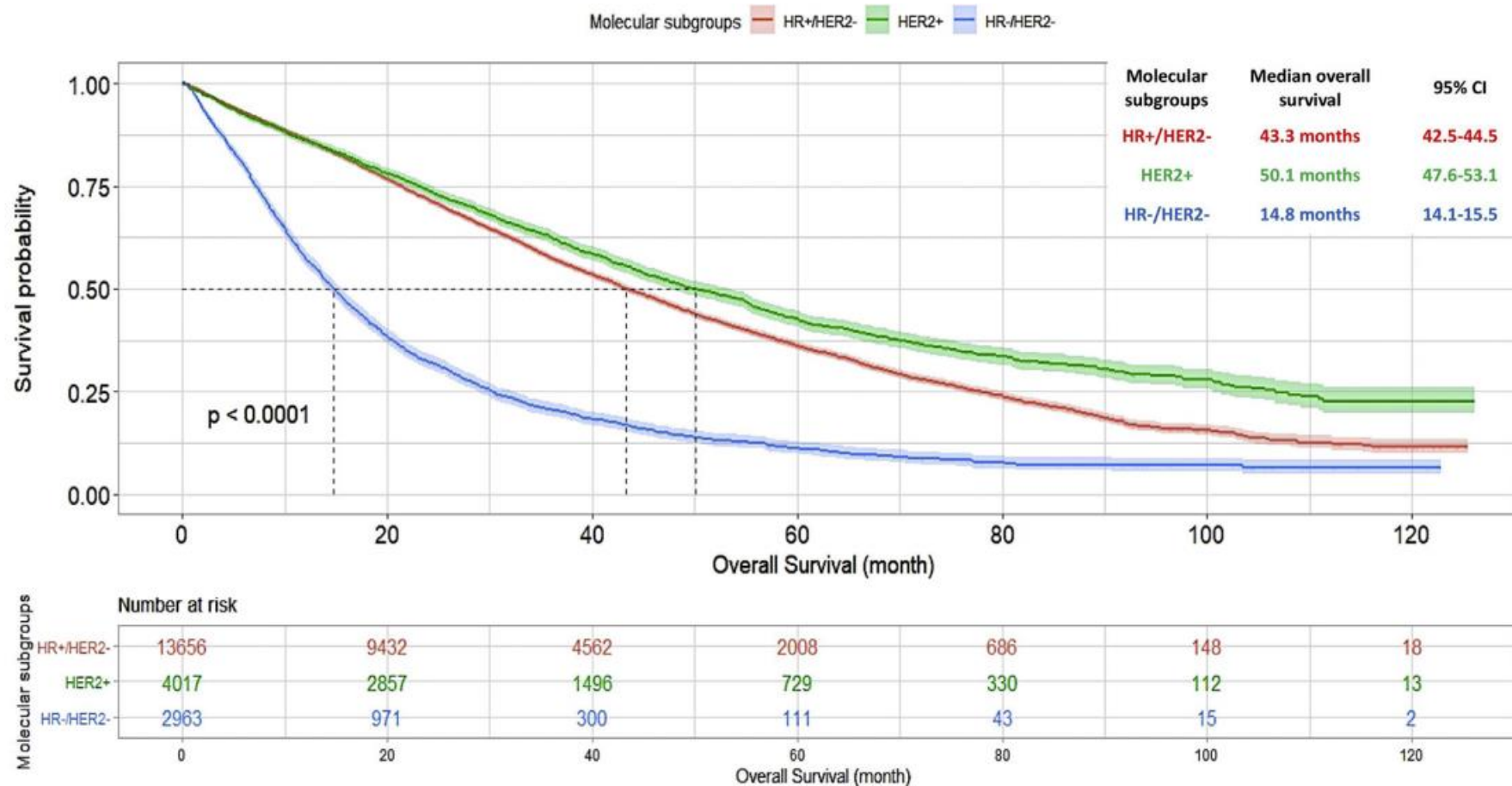
Deux situations cliniques

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

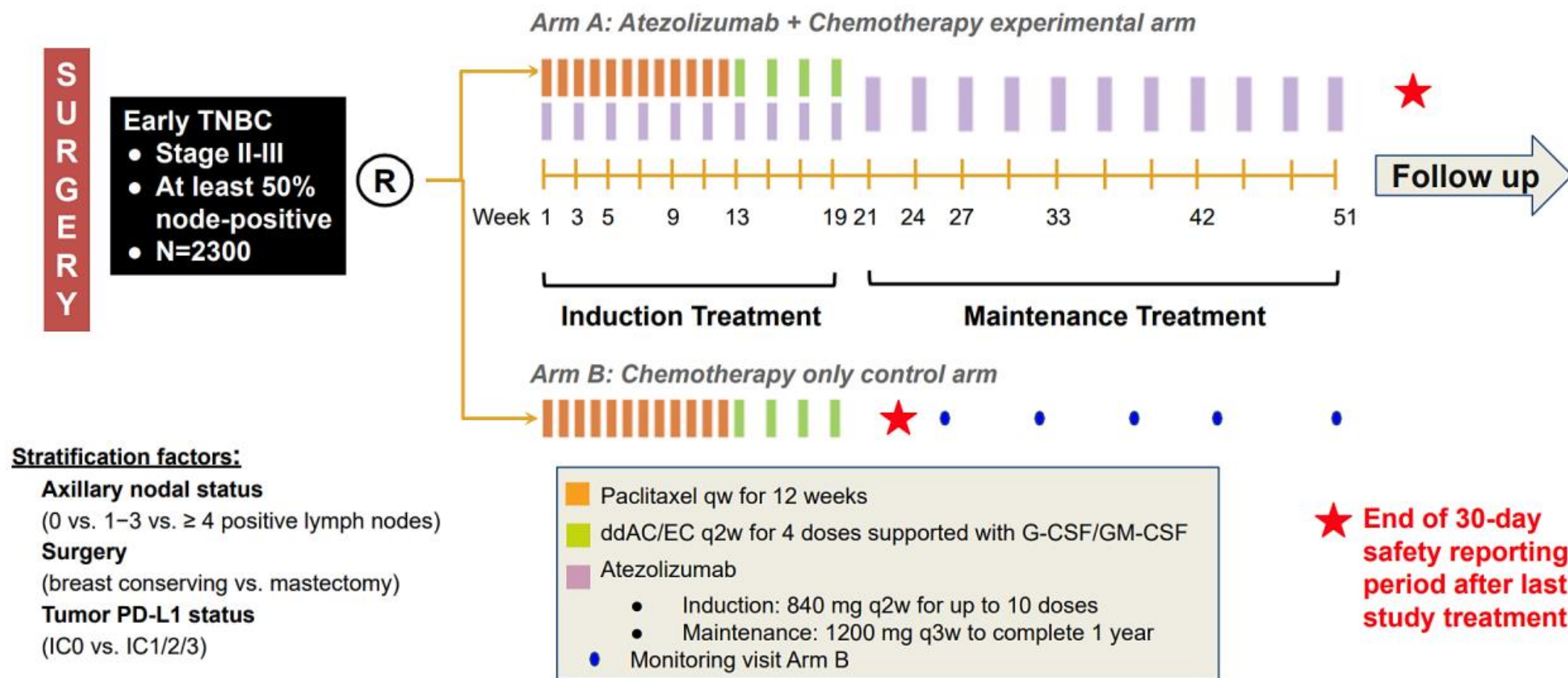
Cancer du sein métastatique



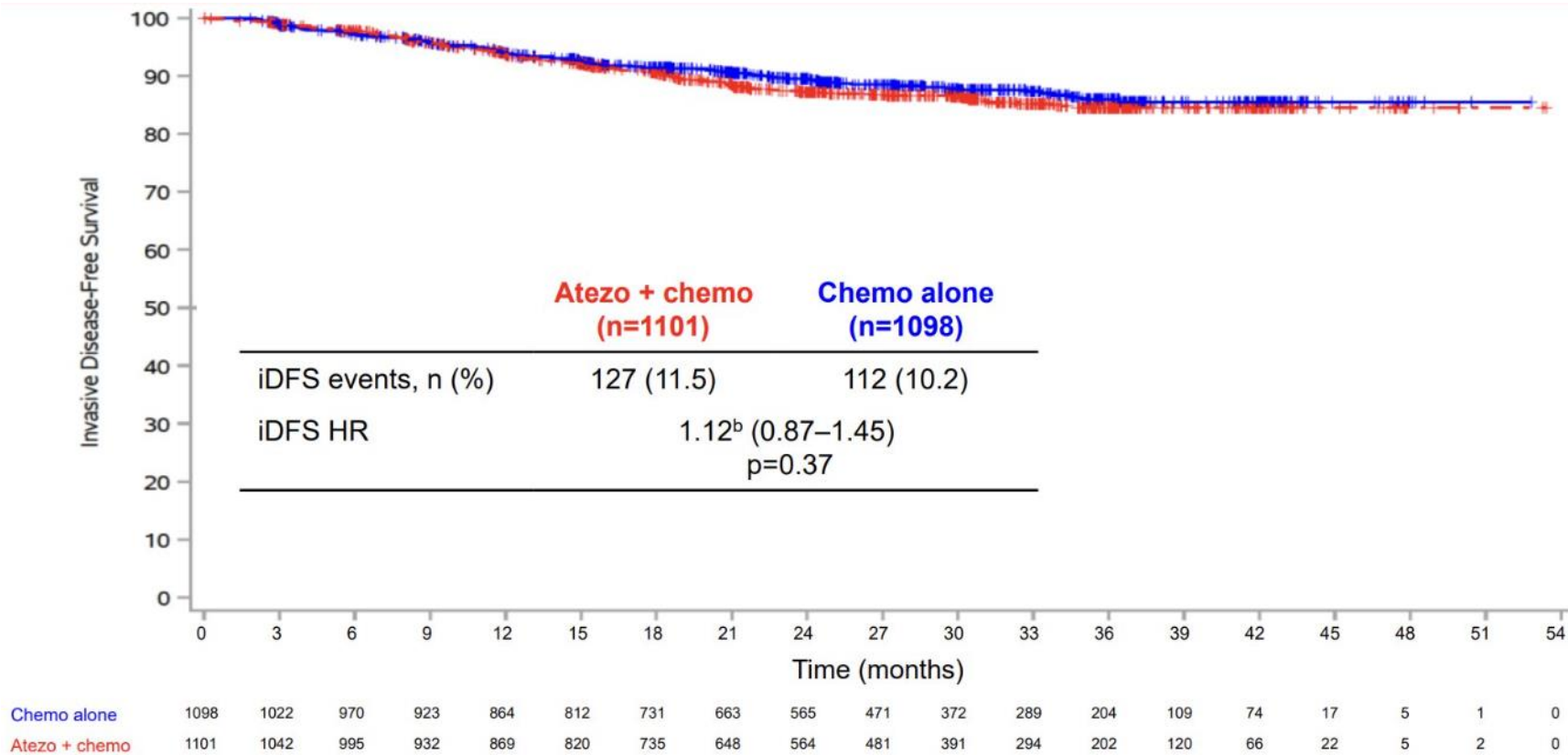


Cancer du sein localisé

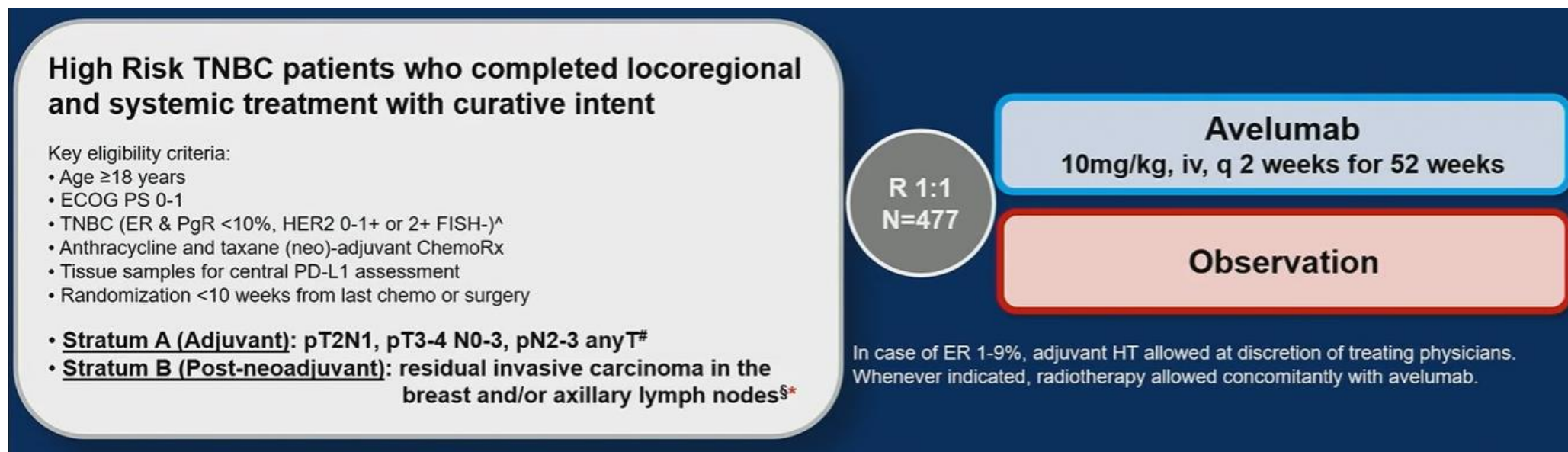
ALEXANDRA / IMpassion030 study design



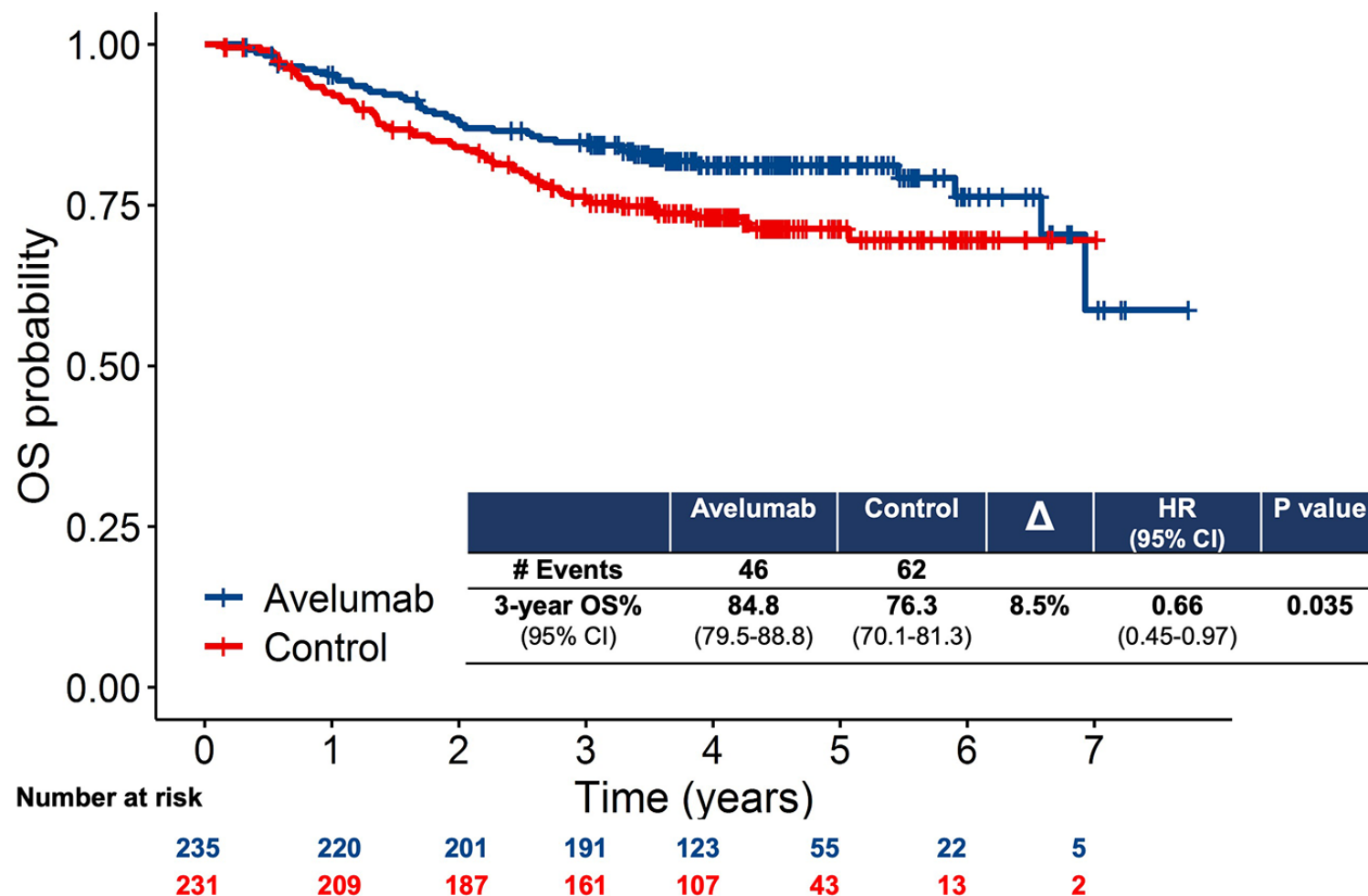
ALEXANDRA / IMpassion030 : DFS



A-BRAVE study design

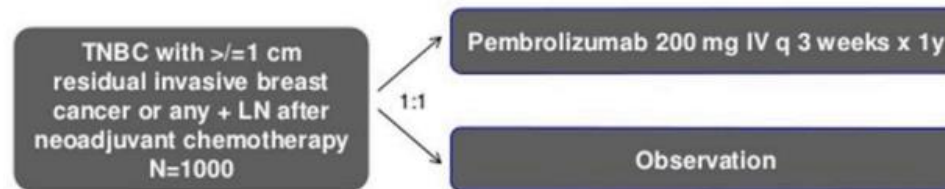


A-BRAVE : OS



SWOG S1418/ NRG BR-006 : résultats très attendus

SWOG S1418/NRG BR006 Ph 3 Pembrolizumab for Residual TNBC post NAC



- **Registration:**
 - Central PD-L1 testing
- **Stratification:**
 - Nodal stage ypNo vs ypN+
 - Residual tumor ≥ 2 vs < 2 cm
 - PD-L1 pos vs neg
 - Prior adjuvant chemo yes vs no

- **Hypothesis:**
 - Pembrolizumab reduces IDFS by 33% c/w observation alone
- **Primary Endpoint:**
 - Invasive DFS in PD-L1-positive and overall cohort
- **Secondary Endpoints:**
 - Toxicity
 - OS
 - DRFS
 - QOL (PROMIS, PRO-CTCAE forms, inflammatory markers)
 - Tissue banking

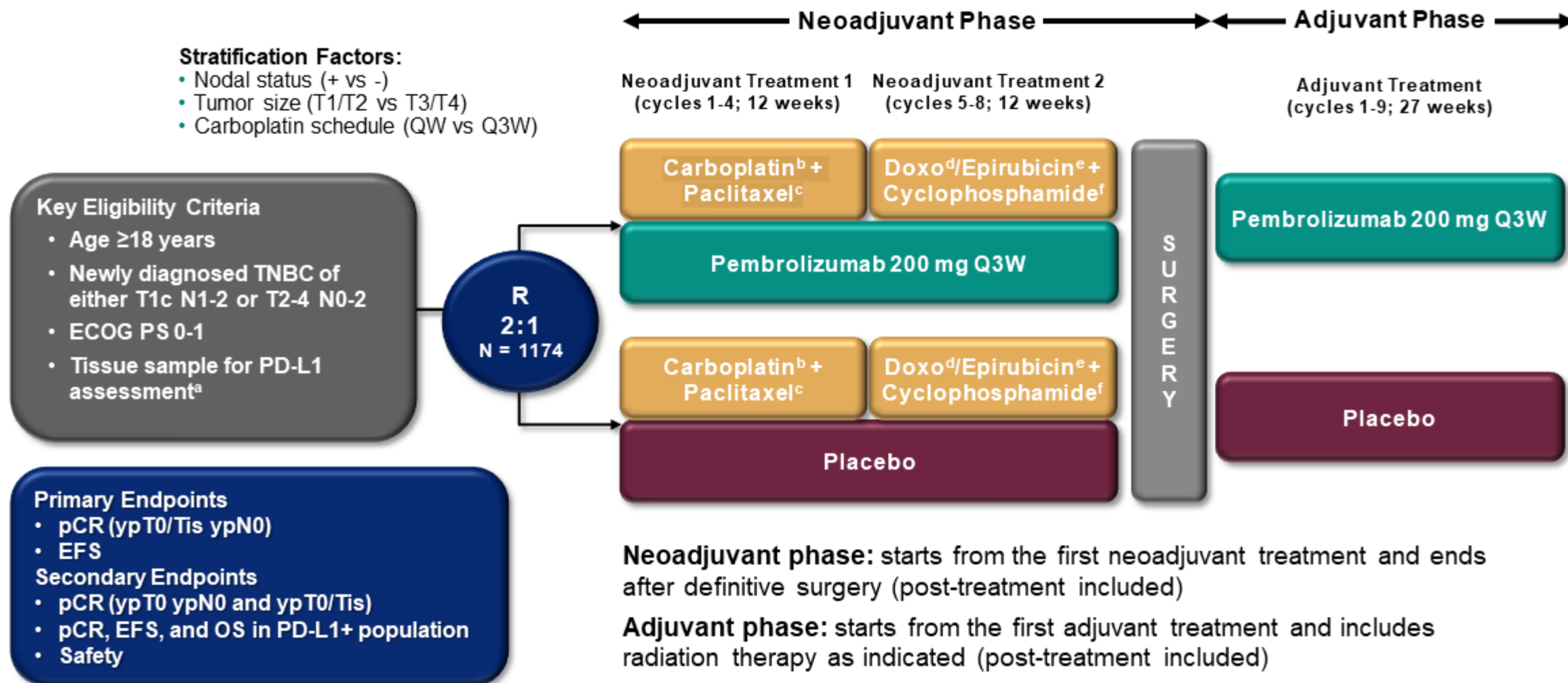
Pis: Puztai/Mamounas

Néoadjuvant : des résultats contrastés

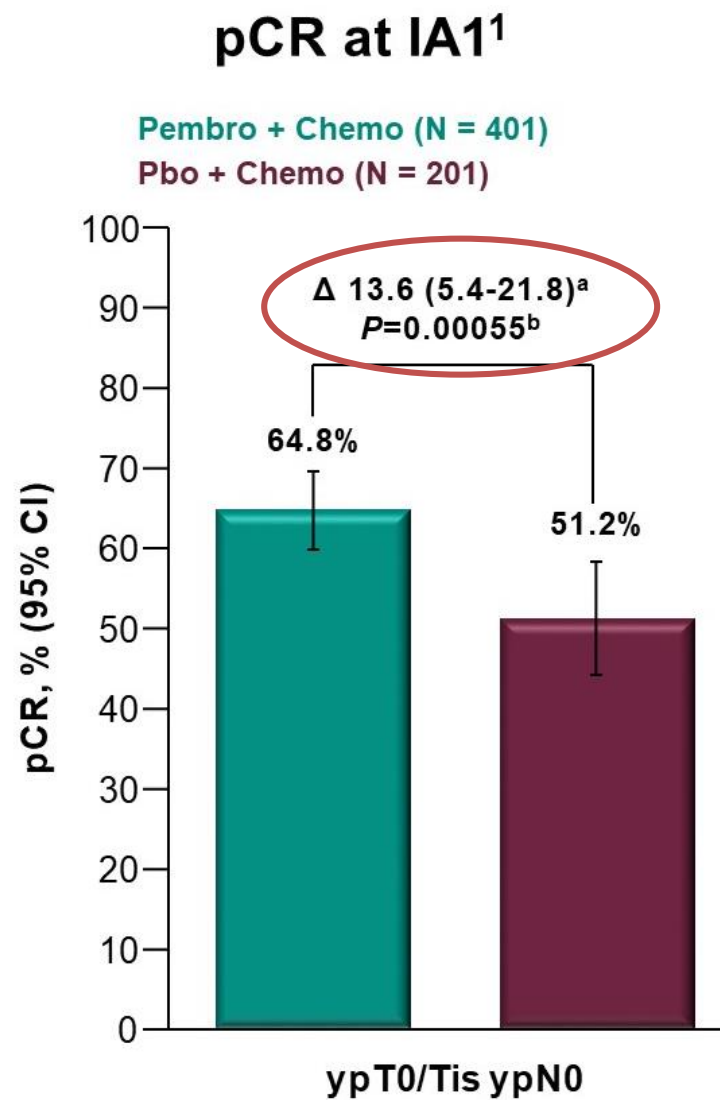
	GeparNuevo	IMpassion031	NeoTRIP	GeparDouze	Keynote 522
	Durvalumab	Atezolizumab	Atezolizumab	Atezolizumab	Pembrolizumab
n	174	333	280	1550	1174
pCR	+9.2%*	+16.5%*	+4.6%	+6.3%	+13.6%*
EFS	HR 0.48	HR 0.76	HR 1.08*	HR 0.80*	HR 0.63*

*primary endpoint

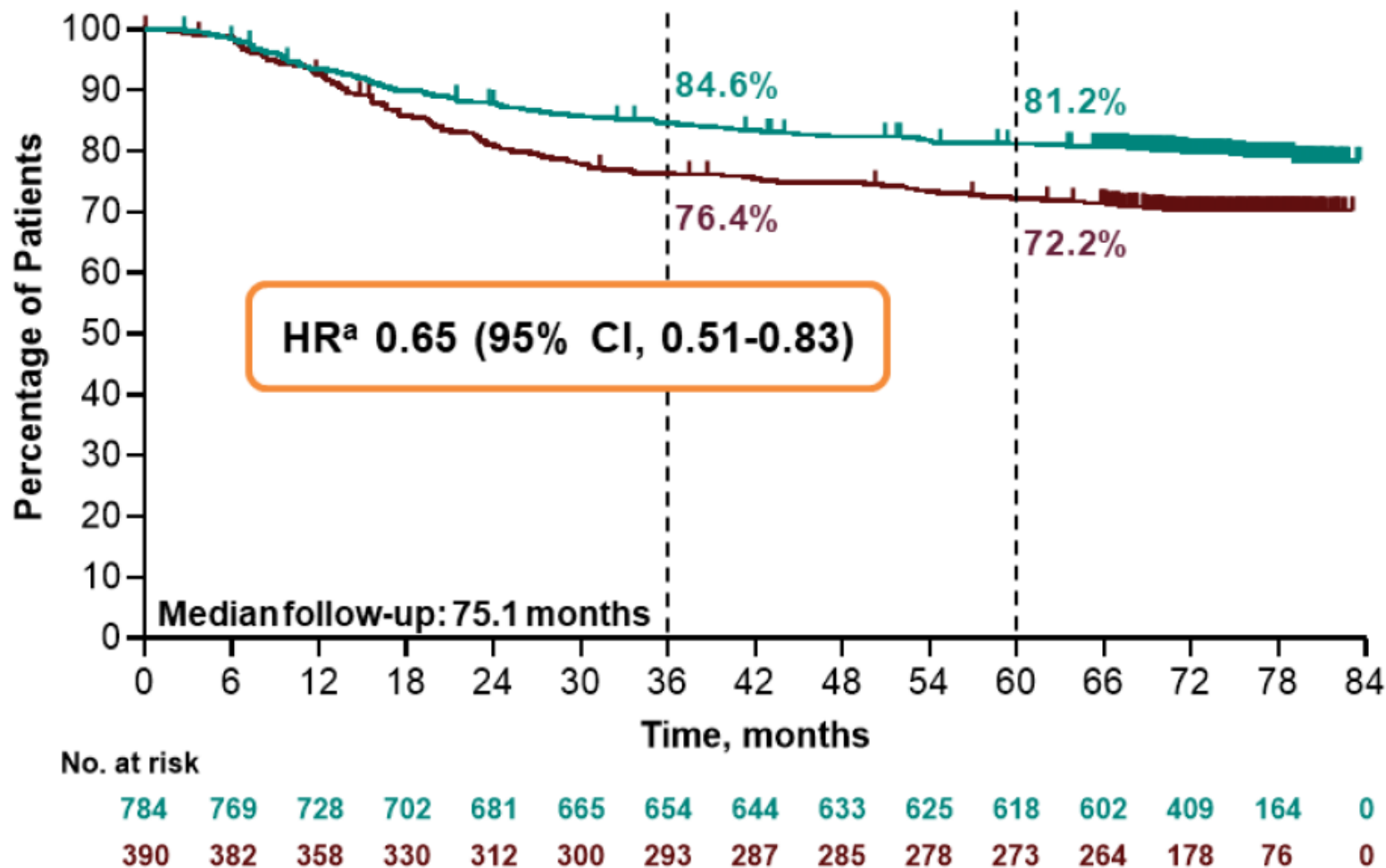
Keynote-522 Study Design



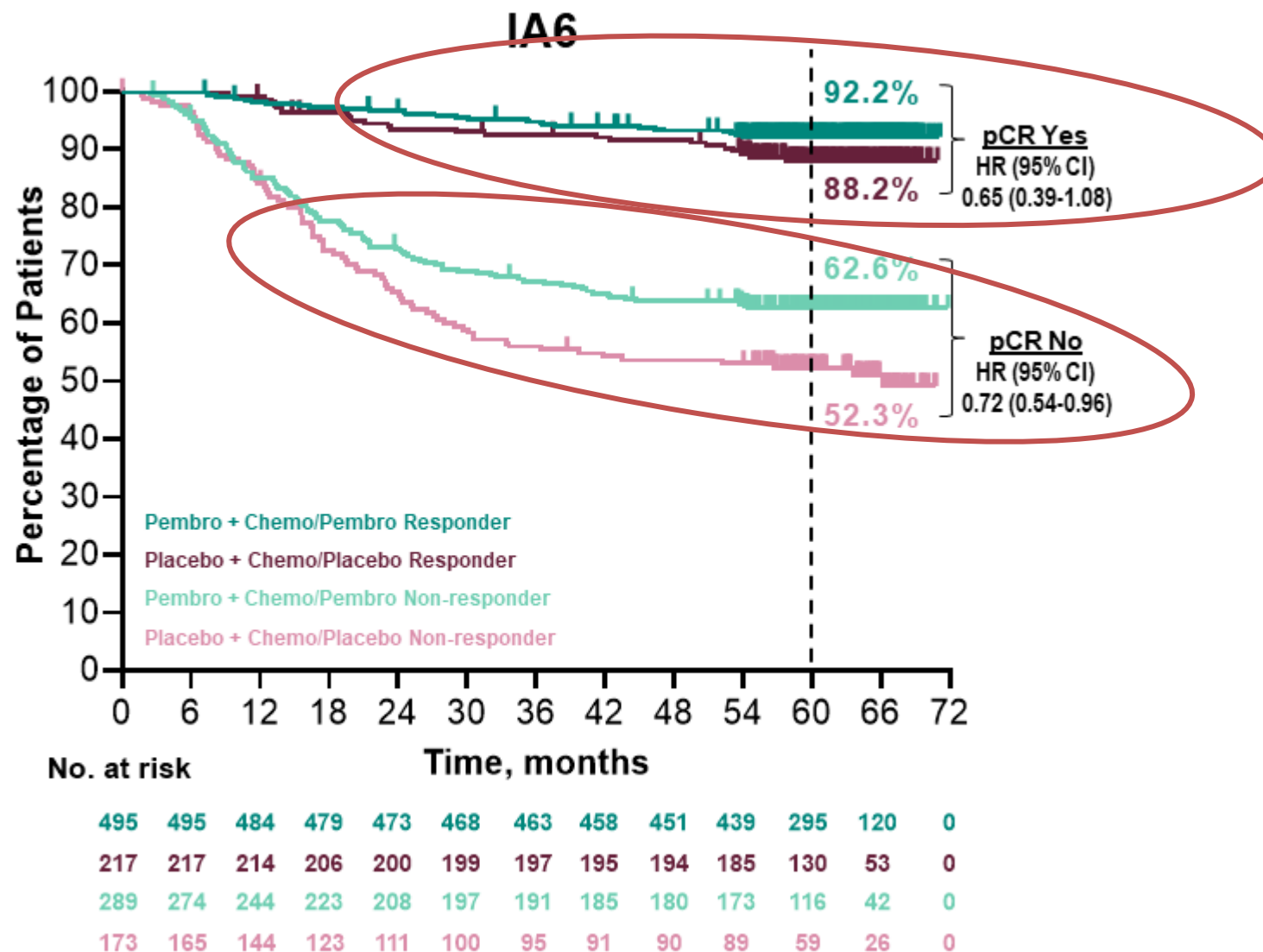
Keynote-522 : pCR



Keynote-522 : EFS

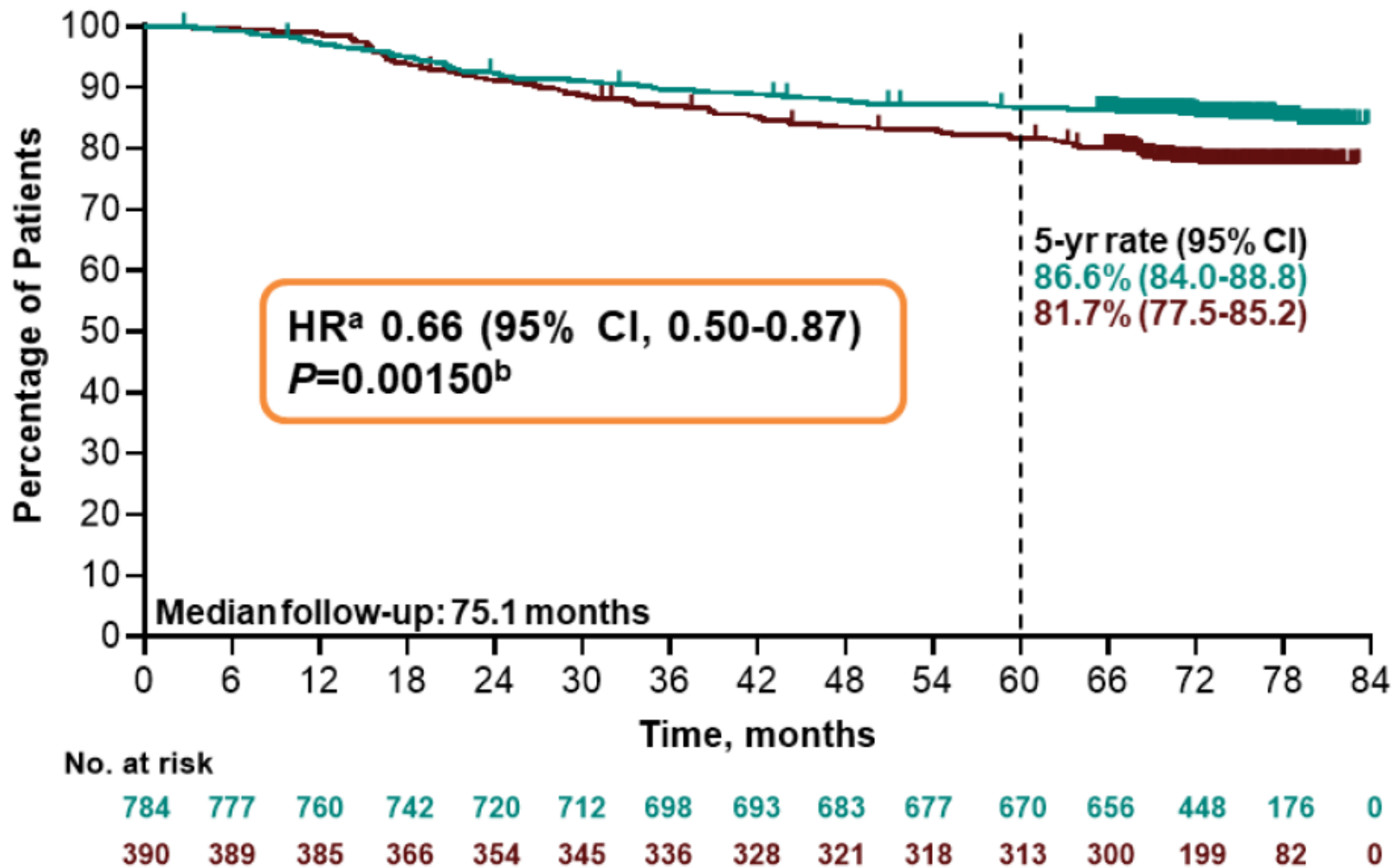


Keynote-522 : EFS by pCR

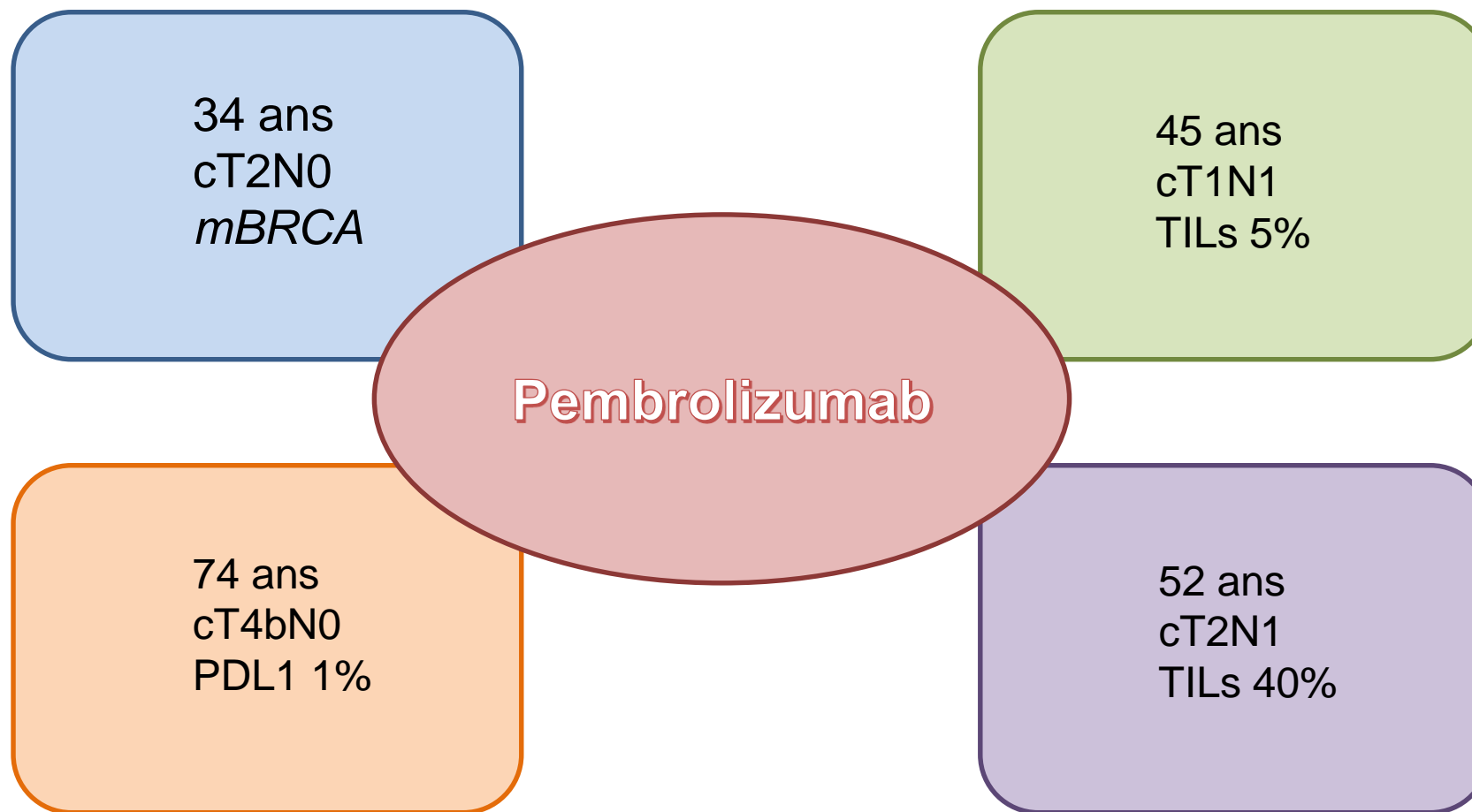


Data cutoff date: March 23, 2023.

Keynote-522 : Overall survival



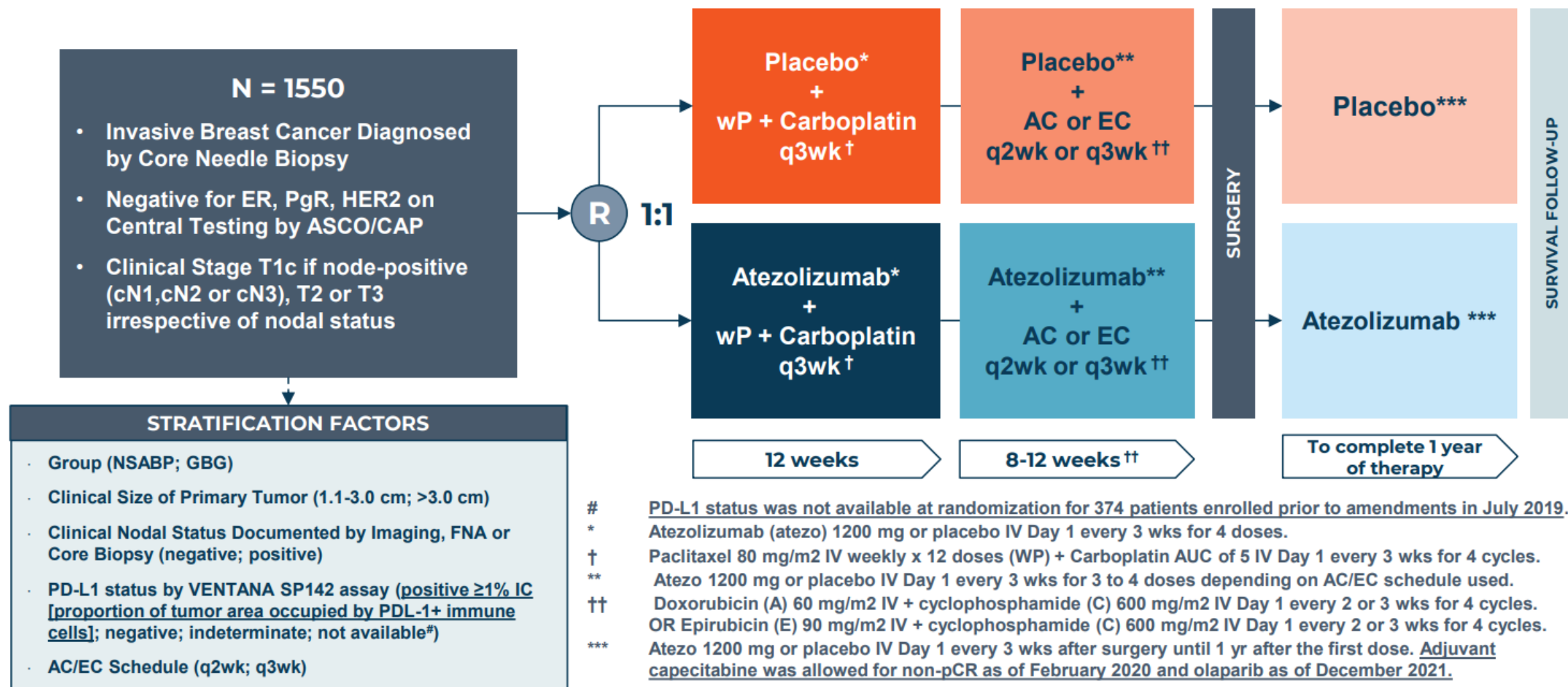
Médecine personnalisée ?



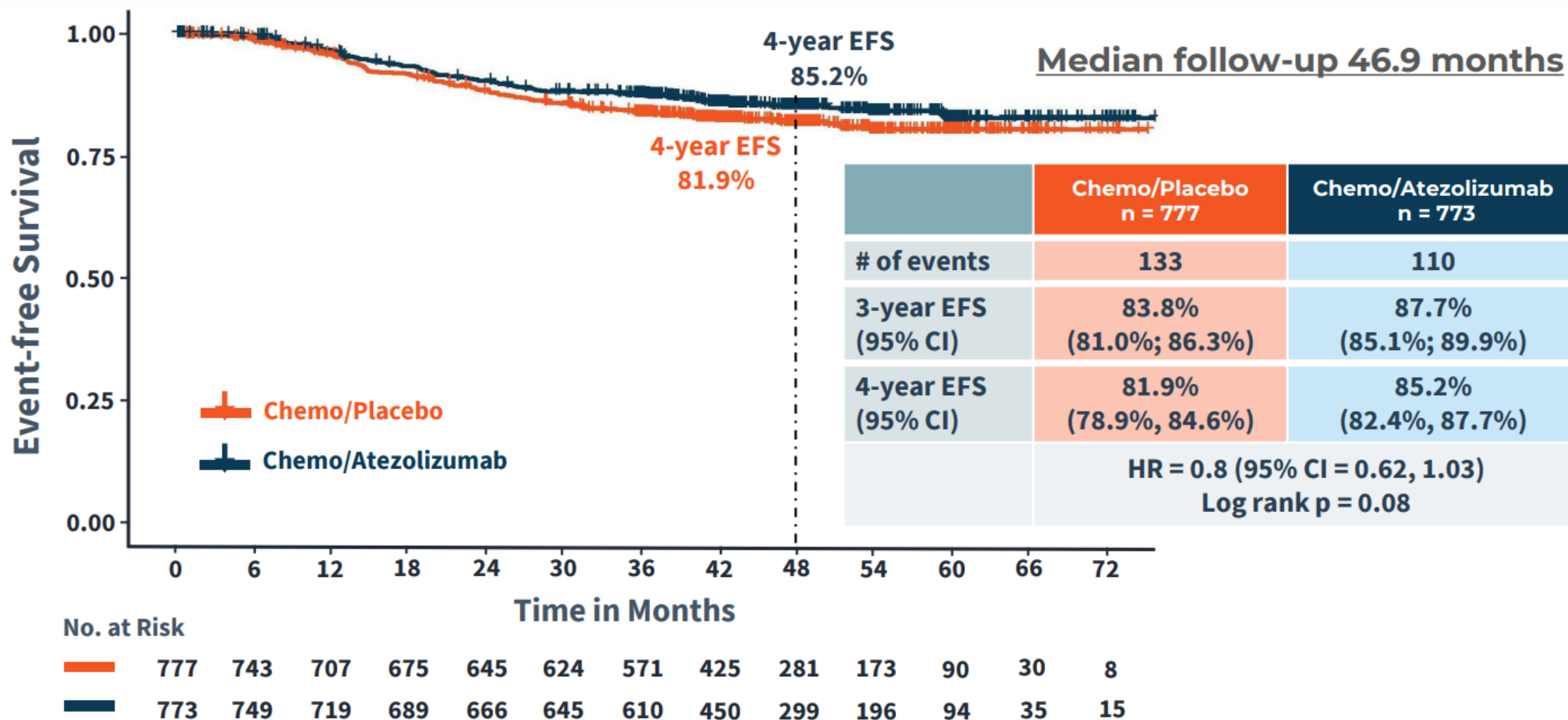
Défis majeurs

- 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

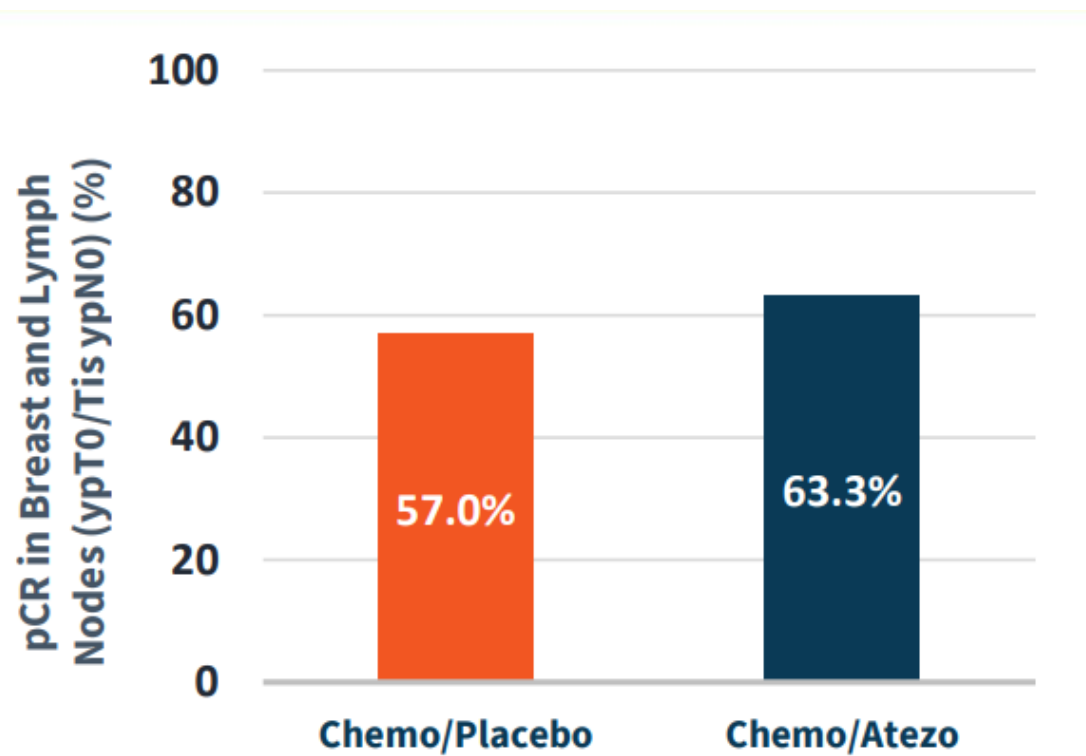
GeparDouze study design



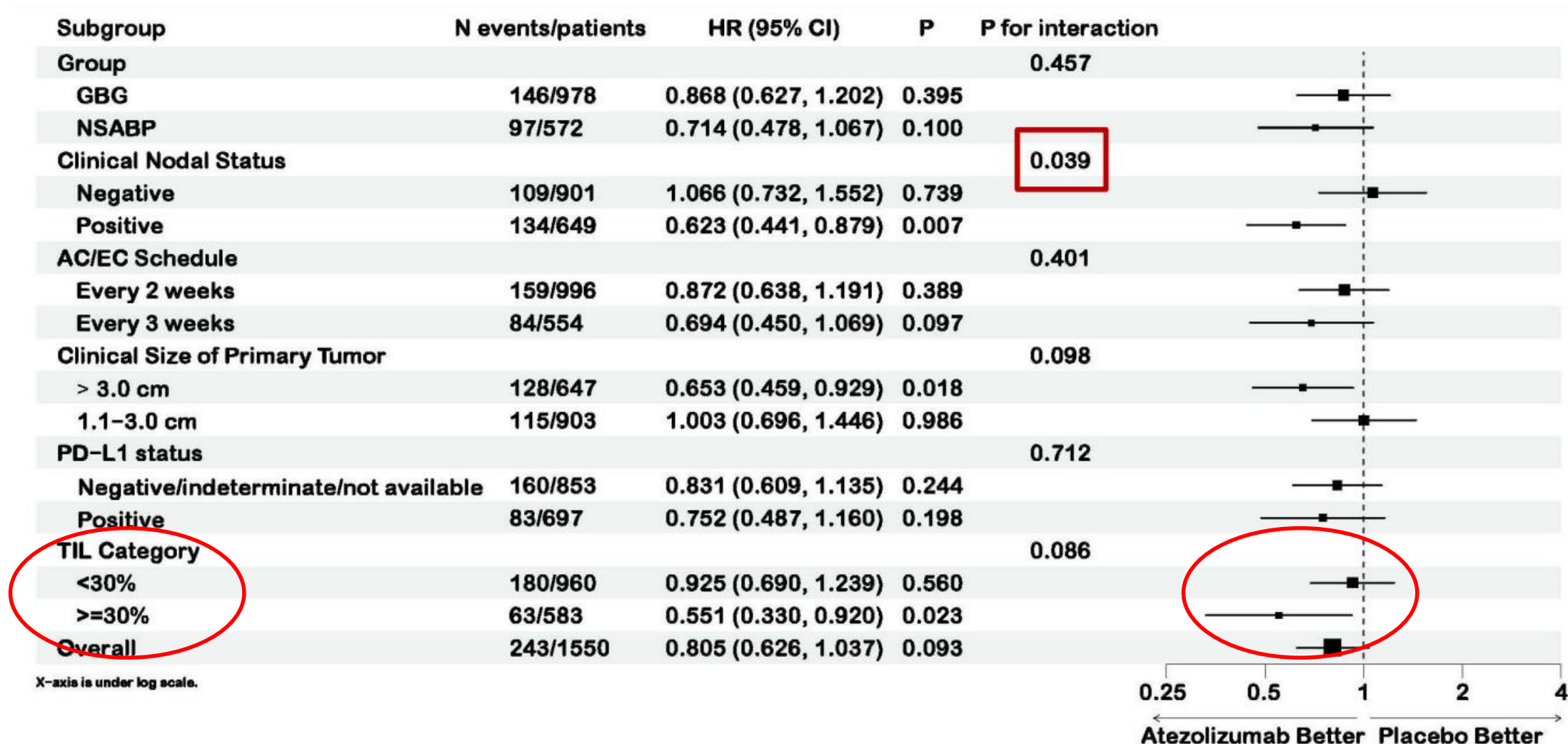
GeparDouze : EFS



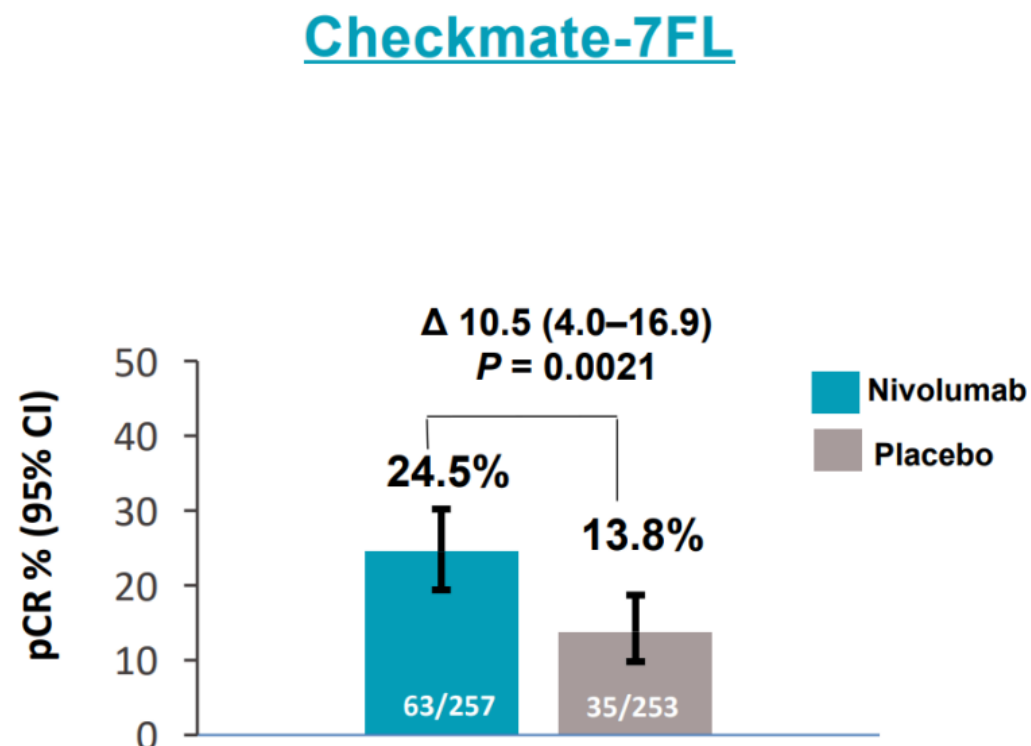
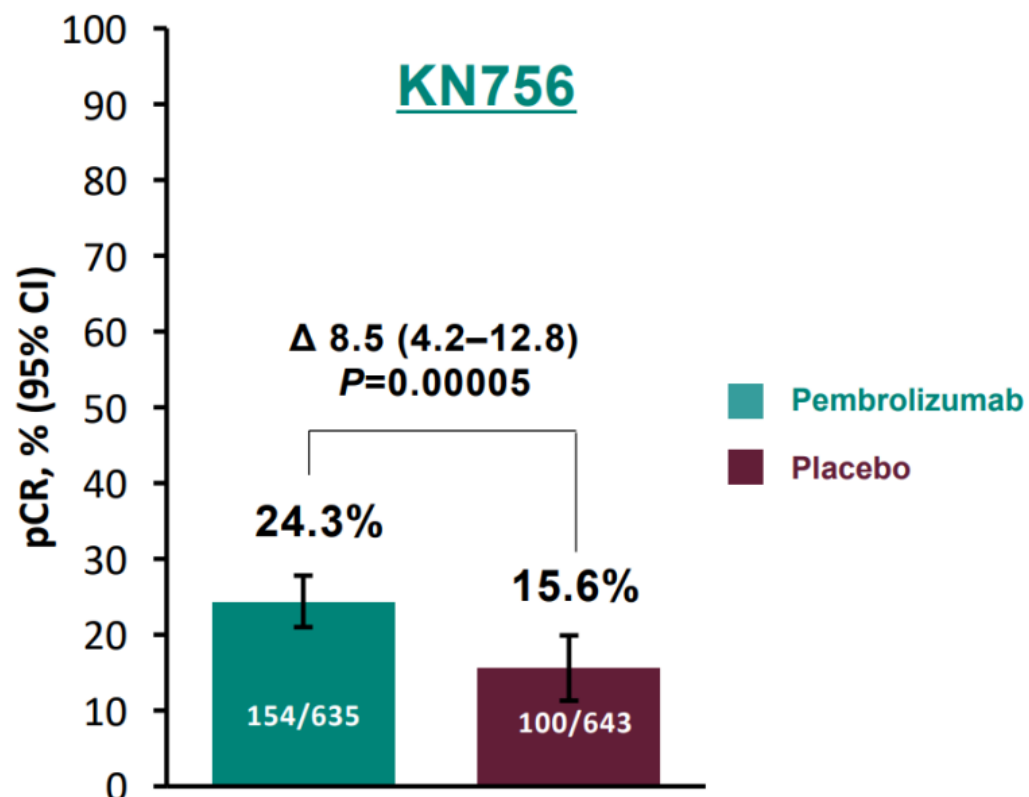
GeparDouze : pCR



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

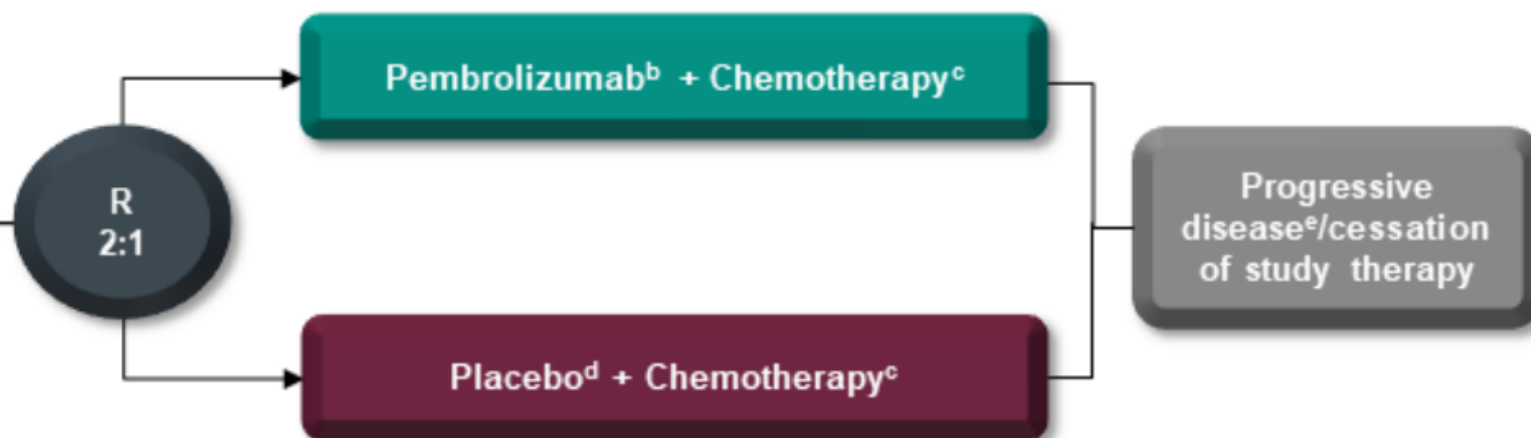
	Impassion130	Impassion131	Keynote-355
	Atezolizumab	Atezolizumab	Pembrolizumab
n	902	651	847
	ITT	PDL1+	CPS ≥ 10
PFS	7,2 mois	6 mois	9,7 mois
HR PFS	0.80*	0.82*	0.66*
HR OS	0.87*	1.11	0.73*

*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



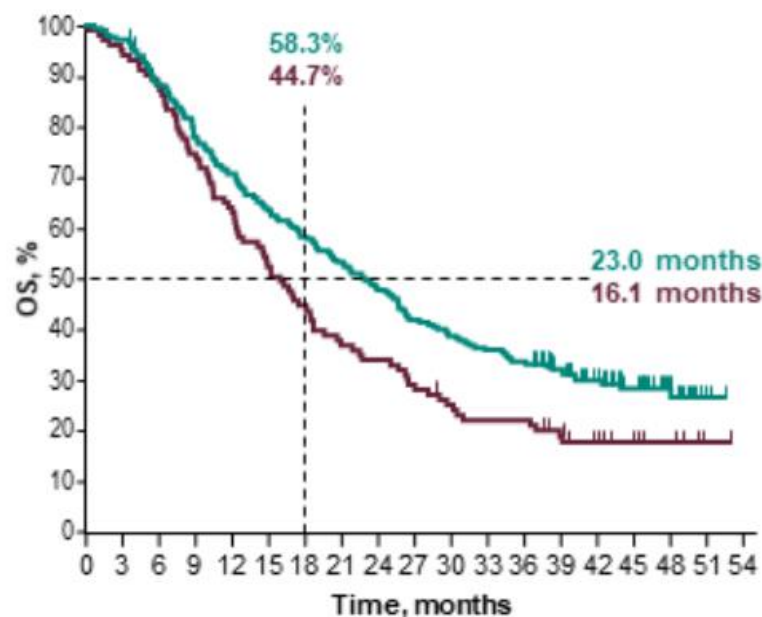
Stratification Factors:

- 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%		

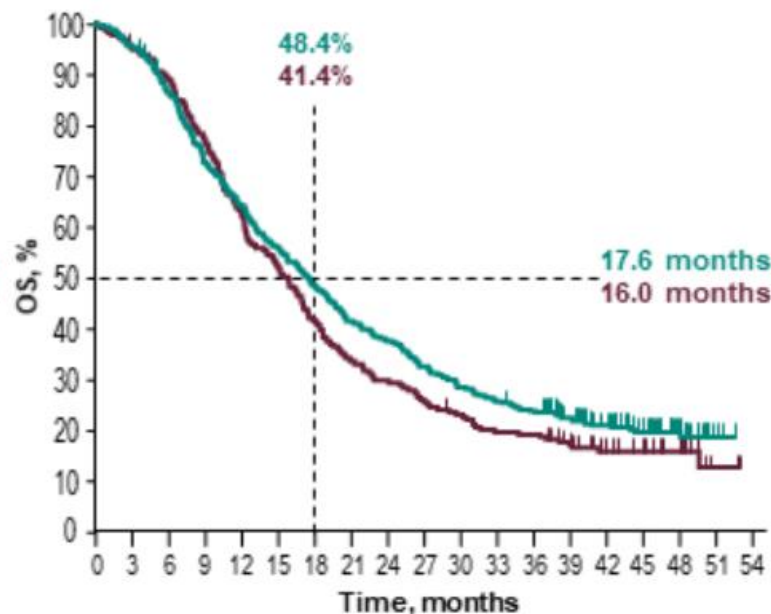


No. at risk

22	21	14	19	31	17	11	5	4	13	9	1	10	5	9	1	8	4	7	3	5	9	4	3	3	1	7	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%		

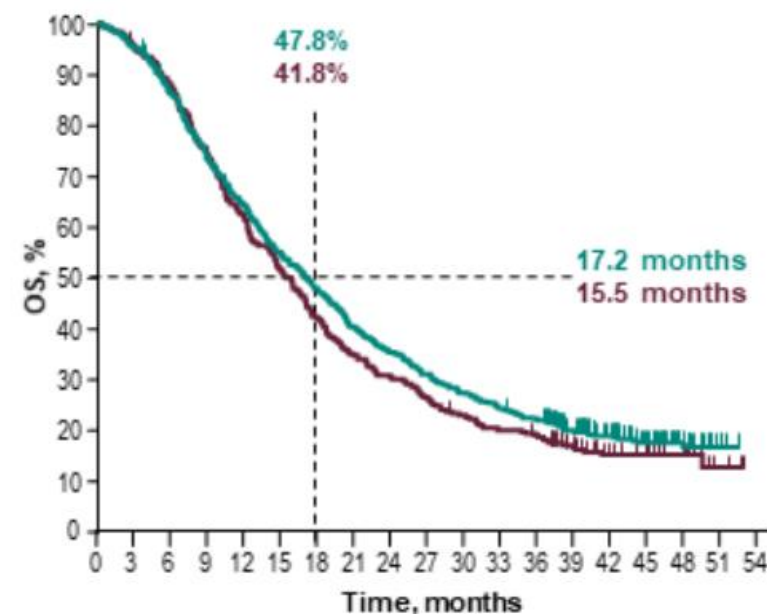


No. at risk

42	54	08	36	53	08	27	12	38	20	41	75	15	91	37	12	01	08	99	80	80	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

56	65	39	48	64	15	36	33	09	26	92	26	20	01	74	15	13	12	49	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 multible) + 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 débiter



Je vous remercie pour votre attention