

Naviguer dans le paysage en constante évolution des options de traitement pour le mTNBC : Quelles sont les principales considérations pour la pratique clinique actuelle ?

Clause de non-responsabilité

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations pouvant correspondre au statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME®*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Une conversation entre :



Pr Peter Schmid
Breast Cancer Centre
St. Bartholomew's Hospital
Londres, Royaume-Uni



Dr Marleen Kok
Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, Pays-Bas

*Comment les inhibiteurs de point de contrôle modifient-ils
le paradigme de traitement pour le mTNBC ?*

Dr Marleen Kok

Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, Pays-Bas



Les inhibiteurs de point de contrôle bloquent l'inactivation des lymphocytes T¹

Inhibiteurs de CTLA-4

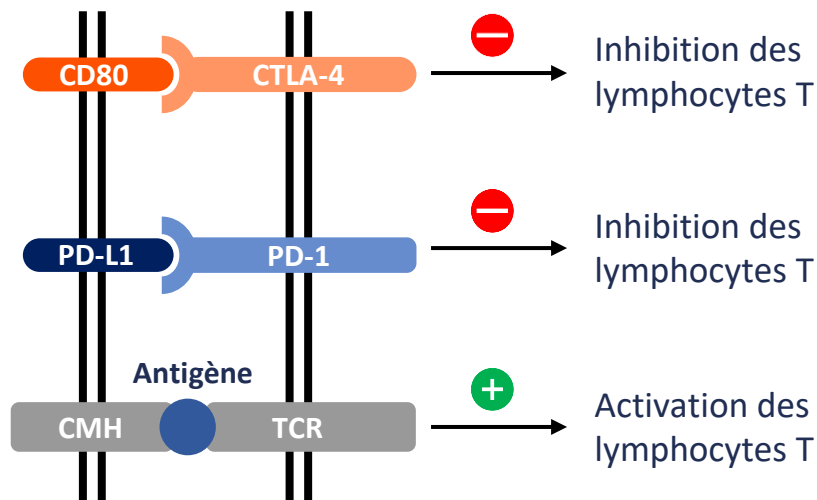
- Ipilimumab
- Trémelimumab

Inhibiteurs de PD-1

- Pembrolizumab
- Nivolumab

Inhibiteurs de PD-L1

- Atézolizumab
- Durvalumab



Le **pembrolizumab** et l'**atézolizumab** ont une efficacité démontrée dans des essais de phase III et sont approuvés pour une utilisation dans le mTNBC^{2,3}

Adapté de de Mello, et al. 2017.

CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; CTLA-4, antigène 4 associé au lymphocyte T cytotoxique ; mTNBC, cancer du sein métastatique triple négatif; PD-1, protéine de mort cellulaire programmée 1 ; PD-L1, ligand de mort cellulaire programmée 1 ; TCR, récepteur des lymphocytes T.

1. De Mello R, et al. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:21–30 ; 2. Schmid P, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2108–21 ; 3. Cortes J, et al. *Lancet*. 2020;396:1817–28.

Données d'efficacité pour les ICI dans le mTNBC

Essai	Population de patients	Intervention	Résultats
IMpassion130¹	mTNBC non traité	Atézolizumab + nab-paclitaxel ou placebo + nab-paclitaxel	SSP significativement prolongée dans la population avec ITT (7,2 vs. 5,5 mois [HR 0,80 ; IC de 95 % 0,69–0,92 ; p=0,002]) et dans le sous-groupe PD-L1-positif (7,5 vs. 5,0 mois [HR 0,62 ; IC de 95 % 0,49–0,78 ; p<0,001]) avec l'atézolizumab + nab-paclitaxel vs. placebo + nab-paclitaxel respectivement ; pas d'avantage significatif en termes de SG
IMpassion131²	Localement avancé ou mTNBC Pas de thérapie systémique préalable et pas de ChT néo(adjuvante) au cours des 12 mois précédant la randomisation	Atézolizumab + paclitaxel ou placebo + paclitaxel	Aucun avantage significatif en termes de SSP ou de SG avec l'atézolizumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel
KEYNOTE-355^{3,4}	Inopérable récurrent non traité localement ou mTNBC	Pembrolizumab + ChT ou placebo + ChT	SSP considérablement prolongée (9,7 mois vs. 5,6 mois [HR 0,65 ; IC de 95 % 0,49–0,86 ; p=0,0012]), et SG également (23 mois vs. 16,1 mois [HR 0,73 ; IC de 95 % 0,55–0,95 ; p=0,0093]) avec le pembrolizumab + ChT vs. placebo + ChT respectivement, chez des patients avec un CPS de PD-L1 ≥10 (NS pour un CPS ≥ 1 pour les deux mesures)

ChT, chimiothérapie ; CPS, score combiné positif ; HR, rapport de risque ; IC, intervalle de confiance ; ICI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; ITT, intention de traiter ; mTNBC, cancer du sein métastatique triple négatif ; NS, non significatif ; PD-L1, ligand de mort cellulaire programmée 1 ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression.

1. Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2108–21 ; 2. Miles D, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:994–1004 ; 3. Cortés J, et al. *Lancet.* 2020;396:1817–28 ;

4. Cortés J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S1289–S90.

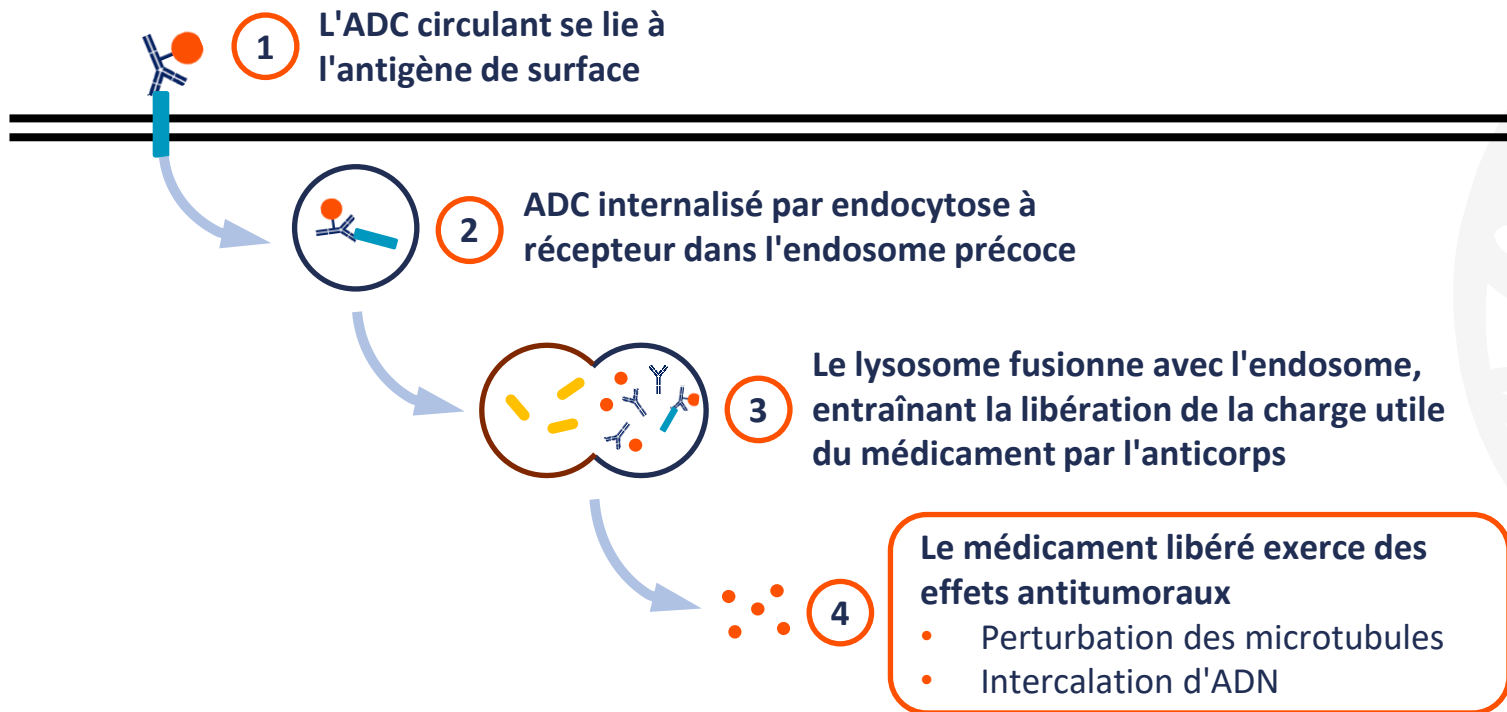
Quand et où devrions-nous envisager les ADC dans le parcours de traitement du mTNBC ?

Dr Marleen Kok

Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, Pays-Bas



Les ADC permettent une libération ciblée de charge utile



Données d'efficacité pour les ADC dans le mTNBC

Essai	Population de patients	Intervention	Résultats
ASCENT ¹	mTNBC, en rechute ou réfractaire à ≥ 2 schémas standard de ChT antérieurs ; le traitement antérieur devait inclure un taxane (pour toute indication)	Sacituzumab govitecan ou ChT	Le sacituzumab govitecan a prolongé la SSP (5,6 mois vs. 1,7 mois [HR 0,41 ; IC de 95 % 0,32–0,52 ; p<0,001]) et la SG (12,1 mois vs. 6,7 mois [HR 0,48 ; IC de 95 % 0,38–0,59 ; p<0,001]) par rapport à la ChT
Sacituzumab govitecan ² (essai de phase I/II)	mTNBC fortement pré-traité réfractaire ou en rechute après ≥1 traitement standard	Bras unique : sacituzumab govitecan	TRG 30 % ; DOR moyenne 8,9 mois ; CBR 46 % ; SSP moyenne 6,0 mois (IC de 95 % 5,0–7,3) ; SG moyenne 16,6 mois (IC de 95 % 11,1–20,6)
SGNLVA-002 ³ (phase Ib/II)	Précédemment non traité, non résécable localement avancé ou mTNBC	Bras unique : ladiratuzumab vedotin + pembrolizumab	[Essai en cours]
BEGONIA ⁴ (phase Ib/II)	Non traité, localement avancé ou mTNBC	Durvalumab + trastuzumab déruxtécán ou durvalumab + paclitaxel	Durvalumab + trastuzumab déruxtécán : TRG 100 % ; durvalumab + paclitaxel : TRG 57 %, SSP moyenne 7,3 mois (IC de 95 % 5,4–13,8)
DESTINY-Breast04 ⁵	CS métastatique à HER2 faible et non résécable, comprenant 58 patients atteints de TNBC	Trastuzumab déruxtécán ou PCT	Dans le sous-groupe TNBC, le trastuzumab déruxtécán a prolongé la SSP (8,5 mois vs. 2,9 mois [HR 0,46 ; IC de 95 % 0,24–0,89]) et la SG (18,2 mois vs. 8,3 mois [HR 0,48 ; IC de 95 % 0,24–0,95]) vs. PCT

ADC, conjugué anticorps-médicament ; CBR, taux de bienfaits cliniques ; ChT, chimiothérapie ; CS, cancer du sein ; DOR, durée de la réponse ; IC, intervalle de confiance ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; HR, rapport de risque ; mTNBC, TNBC métastatique ; PCT, thérapie de choix du médecin ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TNBC, cancer du sein triple négatif ; TRG, taux de réponse global.

1. Bardia A, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:1529–41 ; 2. Bardia A, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2141–48 ; 3. Meisel J, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):TPS1127 ;

4. Schmid P, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):1023 ; 5. Modi S, et al. *N Engl J Med.* 2022;387:9–20.

Quel est le rôle des inhibiteurs de PARP dans le mTNBC ?

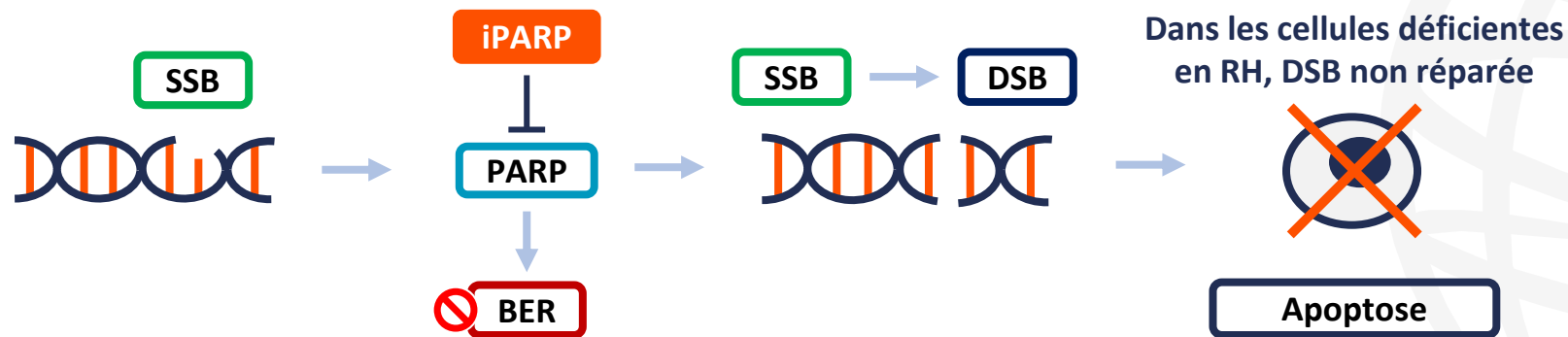
Dr Marleen Kok

Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, Pays-Bas



Les inhibiteurs de PARP empêchent la réparation de l'ADN pour déclencher l'apoptose

Après une inhibition de PARP, les SDB qui se produisent à cause de l'accumulation de SSB ne peuvent pas être réparés dans les cellules déficientes en RH, entraînant la mort cellulaire



- 1 La SSB se produit
- 2 L'iPARP empêche la BER
- 3 Les SSB s'accumulent, entraînant des DSB
- 4 DSB non réparée, entraînant l'apoptose

Adapté de Barchiesi, et al. 2021.

BER, réparation par excision de base ; DSB, cassure double brin ; iPARP, inhibiteur de PARP ; RH, recombinaison homologue ; PARP, poly (ADP-ribose) polymérase ; SSB, cassure simple brin.

Barchiesi G, et al. *Front Oncol.* 2021;11:769280.

Données d'efficacité du traitement par iPARP chez des patients atteints de TNBC

Essai	Population de patients	Intervention	Résultats
OlympiAD ^{1,2}	CS à HER2 négatif avec <i>gBRCAm</i> ; ≤2 schémas de ChT antérieurs ; 49,8 % et 49,5 % des patients dans les branches avec l'olaparib par rapport au comparateur respectivement, avaient un TNBC	Olaparib ou PCT	SSP moyenne prolongée avec l'olaparib par rapport à la PCT (7,0 vs. 4,2 mois [HR 0,58 ; IC de 95 % 0,43–0,80 ; p<0,001]) Pas de différence significative en termes de SG entre l'olaparib et la PCT dans le sous-groupe TNBC (17,4 vs. 14,9 mois respectivement [HR 0,93 ; IC de 95 % 0,62–1,43 ; p=NS]) ; la SG n'était pas statistiquement différente entre les bras de traitement QdV maintenue avec l'olaparib par rapport à la PCT – délai prolongé jusqu'à la une diminution cliniquement significative du QLQ-C30 (temps médian non atteint vs. 15,3 mois [HR 0,44 ; IC de 95 % 0,25–0,77 ; p=0,004]) avec l'olaparib vs. PCT respectivement
EMBRACA ³	CS localement avancé ou métastatique avec <i>gBRCAm</i> ; ≤3 schémas cytotoxiques ; 45,3 % et 41,7 % des patients dans les bras talazoparib vs. comparateur, respectivement, avaient un TNBC	Talazoparib ou PCT	SSP moyenne prolongée avec le talazoparib par rapport à la PCT dans la population générale (8,6 vs. 5,6 mois [HR 0,54 ; IC de 95 % 0,41–0,71 ; p<0,001]) et dans la population TNBC (HR 0,60 ; IC de 95 % 0,41–0,87)

ChT, chimiothérapie ; CS, cancer du sein ; *gBRCAm*, mutation germinale *BRCA* ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; HR, rapport de risque ; IC, intervalle de confiance ; iPARP, inhibiteur de poly (ADP-ribose) polymérase ; NS, non significatif ; PCT, thérapie de choix du médecin ; QdV, qualité de vie ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TNBC, cancer du sein triple négatif.

1. Robson M, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:523–33 ; 2. Robson M, et al. *Ann Oncol.* 2019;30:558–66 ; 3. Litton J, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:753–63.