

Rapport du Congrès SABCS 2024

Analyse critique des essais cliniques majeurs présentés au SABCS® 2024

Le Symposium de San Antonio sur le Cancer du Sein (SABCS®) 2024 a mis en avant des avancées majeures dans la recherche sur le cancer du sein. Ce rapport fournit un aperçu critique des principaux essais cliniques présentés lors de la conférence, en soulignant leur impact potentiel sur la prise en charge des patients.

Résultats de l'essai de phase 3 EMBER-3 évaluant l'efficacité de l'implunestrant pour le traitement du cancer du sein avancé (CSA) positif aux récepteurs aux œstrogènes (ER+), négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-)

Contexte

Le cancer du sein hormonodépendant (HR+) est généralement traité en première intention par hormonothérapie (ER). Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé (CSA) ER+, HER2-, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs aux œstrogènes et d'inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4/6 (CDK4/6i) est essentielle. Cependant, avec le temps, des mutations du récepteur aux œstrogènes (mutations ESR) peuvent apparaître, réduisant l'efficacité de l'hormonothérapie. Les dégradeurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERDs) sont de nouveaux médicaments innovants qui ciblent ces mutations et restaurent l'efficacité de l'hormonothérapie.

Paysage thérapeutique actuel

Dans la situation actuelle des traitements, le fulvestrant est le seul dégradeur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERD) approuvé et disponible. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres traitements. Cependant, malgré son utilisation répandue, le fulvestrant présente certaines limitations. Son efficacité est réduite chez certaines patientes, en particulier celles porteuses de mutations ESR1 (ESR1m). De plus, son administration par injection intramusculaire peut être douloureuse et contraignante pour les patientes. Pour surmonter ces limites, de nouveaux SERD oraux sont en développement. L'elacestrant, un SERD oral, a récemment été approuvé pour le traitement des patientes atteintes de mutations ESR1m. L'implunestrant, un SERD oral de nouvelle génération, a montré un potentiel prometteur dans les études récentes. Lors des essais cliniques, l'implunestrant a démontré une excellente pénétration cérébrale et, en tant qu'antagoniste pur des récepteurs aux œstrogènes, il permet une inhibition continue de l'ER.

L'essai EMBER-3

L'essai EMBER-3 a été mené afin d'évaluer l'efficacité de l'implunestrant en monothérapie et en association avec l'abémaciclib chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé (CSA) ER+, HER2- ayant déjà été traitées par hormonothérapie (HT). Cet essai randomisé a inclus 874 participantes réparties en trois groupes selon un ratio 1:1:1 : un groupe a reçu l'implunestrant en monothérapie, un autre groupe a reçu l'HT standard (fulvestrant ou exémestane) et un troisième groupe a reçu une combinaison d'implunestrant et d'abémaciclib. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (PFS), tandis que les critères secondaires comprenaient la survie globale (OS), la PFS évaluée par un comité de relecture central indépendant (BICR), le taux de réponse objective (ORR) et la tolérance au traitement.

Résultats clés

Les résultats clés de l'essai EMBER-3 ont révélé que, dans la population porteuse de mutations ESR1, les patientes traitées par imlunestrant en monothérapie ont atteint une médiane de PFS de 5,5 mois, contre 3,8 mois pour celles recevant le traitement endocrinien standard. Cela représente une réduction de 40 % du risque de progression ou de décès dans ce sous-groupe. Une analyse plus approfondie a montré que l'imlunestrant en monothérapie avait une efficacité supérieure dans certaines sous-populations spécifiques, notamment les patientes atteintes d'une maladie viscérale, celles ayant déjà reçu des inhibiteurs de CDK4/6 et celles présentant un statut PI3K sauvage ou mutant. Dans la population globale, l'imlunestrant a montré une efficacité comparable au traitement endocrinien standard, avec une médiane de PFS de 5,6 mois contre 5,5 mois. Ces résultats suggèrent que l'imlunestrant constitue une option thérapeutique prometteuse pour les patientes atteintes d'un CSA ER+, HER2-, en particulier celles présentant des mutations ESR1.

Suivi à long terme de l'essai OlympiA Phase III : évaluation de l'olaparib adjuvant après une chimiothérapie (néo)adjuvante chez des patientes porteuses de variants pathogènes germinaux BRCA1/BRCA2 et atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif à haut risque

Introduction

Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif à haut risque présentent un risque de récurrence significatif malgré les traitements standard, y compris les chimiothérapies néoadjuvantes les plus récentes. Ce risque est encore plus élevé chez les patientes ayant une prédisposition génétique — notamment celles porteuses de variants pathogènes germinaux (gBRCApv) dans les gènes BRCA1 et BRCA2 — qui compromettent le mécanisme de réparation des dommages à l'ADN. Les thérapies ciblées innovantes, comme les inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), ont émergé comme une approche prometteuse pour améliorer les résultats thérapeutiques chez les patientes à haut risque, en particulier celles dont le cancer est lié à des mutations BRCA1/BRCA2.

Justification de l'étude OlympiA

Les protéines BRCA1 et BRCA2 jouent un rôle clé dans la réparation des cassures double brin de l'ADN, tandis que l'enzyme PARP1 répare les cassures simple brin. Les inhibiteurs de PARP bloquent la capacité de PARP1 à réparer ces cassures simples. Lorsqu'elles persistent, ces dernières peuvent se transformer en cassures double brin au cours de la réplication de l'ADN. Normalement, ces cassures double brin sont réparées via un mécanisme impliquant BRCA1 et BRCA2. Cependant, chez les personnes porteuses de mutations dans ces gènes, cette réparation est défectueuse. Par conséquent, l'instabilité génomique s'accumule, entraînant la mort des cellules mutantes.

L'étude OlympiA repose sur ce principe de létalité synthétique, un phénomène où l'inhibition de PARP1 devient létale en l'absence de fonction des protéines BRCA1 et BRCA2. En outre, les patientes porteuses de mutations gBRCApv dans BRCA1 et BRCA2 sont prédisposées au cancer du sein ER+ ainsi qu'au cancer du sein triple négatif (TNBC). Cette vulnérabilité génétique souligne l'importance des interventions thérapeutiques ciblées pour ces populations à haut risque.

Conception de l'étude

L'étude OlympiA a évalué l'efficacité de l'olaparib, un inhibiteur de PARP, en tant que traitement adjuvant pour les patientes porteuses de variants pathogènes germinaux BRCA1/BRCA2 (gBRCApv) et atteintes d'un cancer du sein primaire HER2-négatif à haut risque. L'étude incluait deux groupes de patientes : celles ayant reçu une thérapie néoadjuvante auparavant et celles sous traitement adjuvant. Toutes les participantes étaient porteuses de mutations gBRCA1 ou gBRCA2 et présentaient un cancer du sein primaire HER2-négatif à haut risque. Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1:1 pour recevoir soit l'olaparib, soit un placebo, permettant une comparaison directe des résultats.

Résultats clés

Analyses pré-spécifiées

Les résultats des analyses pré-spécifiées ont montré que l'olaparib améliorait de façon significative la survie sans maladie invasive (IDFS) et la survie sans maladie à distance (DDFS) lors de la première analyse intermédiaire. Lors de la deuxième analyse intermédiaire, l'olaparib a également démontré une amélioration significative de la survie globale (OS), renforçant son bénéfice potentiel pour cette population à haut risque.

Troisième analyse pré-spécifiée

La troisième analyse pré-spécifiée a eu lieu 10 ans après l'inclusion de la première patiente, avec un suivi médian de 6,1 ans. À ce stade, le taux d'IDFS à 6 ans montrait une amélioration de 9,4 % en faveur des patientes recevant l'olaparib par rapport au groupe placebo. Le bénéfice en IDFS était cohérent dans tous les sous-groupes, y compris chez celles ayant reçu une chimiothérapie préalable, un traitement à base de platine, et ce quelle que soit la présence ou non de récepteurs hormonaux (HR) et le statut BRCA (BRCA1, BRCA2 ou les deux). L'analyse de l'IDFS globale a révélé une amélioration de 7,8 %, avec des bénéfices constants dans tous les sous-groupes. Enfin, les données sur la survie globale (OS) ont également démontré des améliorations significatives, renforçant davantage l'efficacité de l'olaparib.

Profil de tolérance

Le profil de sécurité de l'olaparib s'est avéré favorable, répondant ainsi aux inquiétudes initiales concernant ses effets indésirables potentiels. Notamment, les cas de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë (SMD/LAM) sont restés faibles, avec quatre événements signalés dans le bras olaparib contre six dans le bras placebo. D'autres points de vigilance, tels que la pneumopathie interstitielle (pneumonite) et l'apparition de nouveaux cancers primitifs, ont également été surveillés de près et se sont révélés gérables.

Conclusion

Globalement, les résultats de cette analyse soutiennent fortement l'utilisation de l'olaparib en traitement adjuvant comme standard de soin pour les patientes atteintes d'un cancer du sein primitif HER2-négatif à haut risque et porteuses d'une mutation pathogène germinale de BRCA (gBRCApv). Les bénéfices constants observés dans les différents sous-groupes ainsi que son profil de sécurité favorable renforcent son rôle en tant qu'option thérapeutique efficace pour cette population à haut risque.

Analyse supplémentaire de l'efficacité et de la sécurité du Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) par rapport au choix du traitement par chimiothérapie du médecin (TPC) dans l'étude DESTINY-Breast06

Contexte

Le cancer du sein métastatique (mBC) hormonodépendant, HER2-faible ou HER2-ultrafaible, représente un défi thérapeutique majeur, en particulier après la progression de la maladie sous traitement endocrinien. Afin de répondre à ce besoin clinique, l'étude de phase 3 DESTINY-Breast06 a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité du T-DXd par rapport au TPC chez ces patientes. L'étude incluait des patientes atteintes de mBC HER2-faible (immunohistochimie [IHC] 1+ ou IHC 2+/hybridation in situ négative) ou HER2-ultrafaible (IHC 0 avec marquage membranaire). Les patientes admissibles avaient présenté une progression après au moins une ligne de traitement endocrinien et n'avaient pas encore reçu de chimiothérapie pour le mBC.

Conception de l'étude

L'étude a recruté 866 patientes, randomisées selon un rapport 1:1 pour recevoir soit T-DXd (5,4 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines), soit TPC, qui comprenait la capécitabine, le nab-paclitaxel ou le paclitaxel. Pour être éligibles, les patientes devaient avoir reçu au moins deux lignes antérieures de traitement endocrinien pour le mBC ou une seule ligne si la progression était survenue dans les 24 mois suivant un traitement adjuvant par hormonothérapie (ET) ou dans les 6 mois suivant une première ligne (1L) de traitement associant ET et un inhibiteur CDK4/6. Les patientes ont été stratifiées en fonction du temps de progression et du statut de résistance au traitement endocrinien. Les principaux critères d'évaluation comprenaient la survie sans progression (PFS), le taux de réponse objective confirmée (ORR), la durée de réponse (DOR) et la tolérance au traitement.

Résultats clés

Résultats d'efficacité

Le T-DXd a significativement amélioré la PFS par rapport au TPC, avec une médiane de 13,2 mois versus 8,1 mois, respectivement. Cet avantage en termes de PFS était cohérent dans tous les sous-groupes définis selon le temps de progression (TTP), y compris chez les patientes avec une progression rapide (<6 mois), intermédiaire (6–12 mois) et prolongée (>12 mois). De plus, le taux de réponse objective (ORR) et la durée de réponse (DOR) étaient supérieurs avec le T-DXd dans l'ensemble des sous-groupes TTP. L'efficacité du T-DXd s'est révélée indépendante du type de résistance au traitement endocrinien (primaire ou secondaire), confirmant ainsi son large potentiel d'application dans cette population.

Résultats de sécurité

L'incidence des effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement était comparable entre le T-DXd et le TPC dans chaque sous-groupe TTP. Il est à noter que le profil de sécurité du T-DXd était cohérent avec celui observé dans l'ensemble de la population étudiée et a été jugé gérable.

Conclusion

Le T-DXd a démontré un bénéfice statistiquement significatif et cliniquement pertinent en termes de PFS, ORR et DOR par rapport au TPC, en particulier chez les patientes présentant une progression rapide (<6

mois de TTP). Ces résultats soulignent le potentiel du T-DXd en tant qu'option thérapeutique efficace en premières lignes après au moins un traitement endocrinien chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonodépendant, HER2-faible ou HER2-ultrafaible.

Résultats de l'essai de phase III PATINA évaluant l'efficacité du palbociclib pour le traitement du cancer du sein métastatique HR+/HER2+

Contexte

Le cancer du sein métastatique (mBC) HR+/HER2+ présente des défis thérapeutiques importants, notamment après une progression de la maladie à la suite d'une chimiothérapie d'induction et à un traitement anti-HER2. Afin de répondre à ce besoin clinique, l'essai de phase III PATINA a été mené pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout du palbociclib à une thérapie anti-HER2 et à une hormonothérapie (ET) chez des patientes atteintes de mBC HR+/HER2+.

Conception de l'étude

L'essai PATINA a inclus 518 patientes qui avaient terminé 6 à 8 cycles de chimiothérapie d'induction associée au trastuzumab et au pertuzumab (HP), ou au trastuzumab (H) seul, sans signe de progression. Les participantes ont été randomisées pour recevoir soit du palbociclib (125 mg par voie orale, une fois par jour pendant 21 jours, suivis de 7 jours de pause) en combinaison avec la thérapie anti-HER2 (H ou HP) plus une hormonothérapie, soit la thérapie anti-HER2 plus une hormonothérapie seule. Les options d'hormonothérapie incluaient un inhibiteur de l'aromatase (IA) ou le fulvestrant, avec une suppression ovarienne requise pour les patientes préménopausées. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), tandis que les critères secondaires incluaient la survie globale (OS), le taux de réponse objective (TRO) et l'évaluation de la sécurité d'emploi.

Résultats clés

L'ajout du palbociclib a significativement amélioré la PFS par rapport au bras témoin. La médiane de PFS était de 44,3 mois dans le bras palbociclib, contre 29,1 mois dans le bras témoin, avec un *hazard ratio* (HR) de 0,74. Le taux de réponse objective (TRO) confirmé était de 29,2 % dans le bras palbociclib, contre 22,2 % dans le bras témoin. Le taux de bénéfice clinique (TBC) s'élevait à 89,3 % dans le bras palbociclib, contre 81,3 % dans le bras témoin.

Résultats de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe palbociclib était une neutropénie de grade 3. En outre, la fatigue, la stomatite et la diarrhée de grade 2 et 3 sont survenues plus fréquemment dans le bras palbociclib. L'incidence des effets indésirables de grade ≥ 4 était similaire dans les deux groupes de l'étude. Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté.

Conclusion

L'essai de phase III PATINA a mis en évidence une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la PFS grâce à l'ajout du palbociclib à une thérapie anti-HER2 plus une hormonothérapie, avec un profil de toxicité gérable. Cette combinaison pourrait représenter un nouveau standard de traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HR+/HER2+.

Résultats de l'étude SOLT VALENTINE évaluant l'efficacité du HER3-DXd dans le cancer du sein précoce HR+/HER2- à haut risque

Contexte

Malgré l'efficacité de la chimiothérapie et de la thérapie endocrinienne (ET) dans le traitement du cancer du sein précoce (EBC) HR+/HER2- à haut risque, les taux de récurrence demeurent significatifs, soulignant la nécessité d'options thérapeutiques plus efficaces. Le HER3-DXd, un conjugué anticorps-médicament dirigé contre HER3, a montré un potentiel d'amélioration des résultats dans plusieurs sous-types de cancer du sein. Des études antérieures ont mis en évidence sa capacité à augmenter les CeTIL (lymphocytes infiltrant la tumeur) et à améliorer la réponse clinique dans le cancer du sein HR+/HER2- précoce, en faisant une thérapie ciblée potentielle pour cette population à haut risque.

Conception de l'étude

L'essai SOLT VALENTINE a été conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité du HER3-DXd, seul ou en association avec le létrozole (LET), par rapport à la chimiothérapie standard chez des patientes atteintes d'un EBC HR+/HER2- de stade II-III opérable à haut risque. Cette étude néoadjuvante randomisée et ouverte avait pour objectif de déterminer si le HER3-DXd pouvait offrir une efficacité comparable, avec un meilleur profil de tolérance, par rapport à la chimiothérapie traditionnelle. Les patientes étaient réparties en trois groupes de traitement : le bras A recevait le HER3-DXd en monothérapie, le bras B recevait le HER3-DXd associé au LET, et le bras C recevait la chimiothérapie standard. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse pathologique complète (pCR) à la chirurgie. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la charge résiduelle de cancer (RCB), le taux de réponse globale, la variation du score CeTIL, la sécurité, la survie sans invasion (iDFS) et la survie globale (OS).

Résultats clés

Résultats d'efficacité

Les résultats d'efficacité ont révélé que les taux de réponse pathologique complète (pCR) étaient faibles et comparables dans les trois groupes : 4,0 % dans le bras A, 2,1 % dans le bras B et 4,2 % dans le bras C. Cependant, les taux de RCB0/1 étaient plus favorables dans le bras C (30,4 %) par rapport aux bras A (18,4 %) et B (12,5 %). Malgré ces résultats, le taux global de réponse était élevé dans tous les groupes : 72,0 % dans le bras A, 81,3 % dans le bras B et 70,8 % dans le bras C. Il est important de noter que les bras HER3-DXd ont montré des augmentations significatives des scores CeTIL par rapport à la valeur de référence. De plus, HER3-DXd a entraîné une réduction du Ki-67 (un marqueur de la prolifération cellulaire) et des modifications favorables du profil de risque de récurrence dans l'analyse PAM50, passant de niveaux élevés/moyens à faibles et de sous-types luminal B à luminal A/normal-like. Ces résultats suggèrent un impact positif sur la biologie tumorale et des bénéfices potentiels à long terme du HER3-DXd.

Résultats de sécurité

Sur le plan de la sécurité, le HER3-DXd a démontré un profil plus favorable que la chimiothérapie standard. Les effets indésirables de grade 3 ou plus étaient moins fréquents dans les bras HER3-DXd (18,0 % dans le bras A, 16,7 % dans le bras B) que dans le bras C (54,2 %). Les effets indésirables les plus fréquents dans les bras HER3-DXd étaient les nausées, l'alopecie, la fatigue et la diarrhée, avec une fréquence généralement plus élevée lorsque combiné avec LET. Ces résultats de sécurité montrent que le HER3-DXd est mieux toléré que la chimiothérapie classique, ce qui pourrait améliorer la qualité de vie des patientes sous traitement.

Conclusion

En conclusion, le HER3-DXd, seul ou associé au LET, a démontré des taux de pCR similaires à ceux de la chimiothérapie mais avec un profil de sécurité plus favorable. Les corrélations significatives entre les variations du score CelTIL et les réponses radiologiques suggèrent que le HER3-DXd possède des effets immunomodulateurs uniques qui peuvent contribuer à son efficacité thérapeutique. Ces données soulignent le potentiel du HER3-DXd en tant que stratégie de traitement ciblé pour le cancer du sein précoce HR+/HER2- à haut risque, justifiant ainsi des études cliniques supplémentaires.

Analyse exploratoire de biomarqueurs dans l'essai de phase 3 KEYNOTE-522

Introduction

L'essai KEYNOTE-522 a évalué l'efficacité du pembrolizumab (pembro) en traitement néoadjuvant associé à une chimiothérapie (chimio), suivi d'un traitement adjuvant par pembro, chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) précoce et à haut risque. Cette approche visait à déterminer si l'ajout du pembrolizumab pouvait améliorer les résultats par rapport à la chimiothérapie seule. Les résultats de l'essai ont montré des améliorations significatives du taux de réponse pathologique complète (pCR), de la survie sans événement (EFS) et de la survie globale (OS) avec la combinaison pembro + chimio. Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ces bénéfices, une analyse exploratoire de biomarqueurs a été menée pour examiner l'association entre la charge mutationnelle tumorale (TMB), le profil d'expression de 18 gènes inflammatoires des cellules T (TcellinfGEP) et les signatures non-TcellinfGEP avec la pCR et l'EFS.

Conception de l'étude

Les patients éligibles étaient ceux récemment diagnostiqués avec un TNBC précoce et à haut risque, ayant fourni des échantillons tumoraux avant traitement. L'étude a utilisé le séquençage de l'exome complet (WES) et l'analyse de l'ARN par séquençage (RNAseq) pour évaluer les biomarqueurs pertinents. L'objectif principal de cette analyse était d'identifier les éventuelles associations de la TMB, du TcellinfGEP et des signatures non-TcellinfGEP avec la pCR et l'EFS, en utilisant des modèles de régression logistique et de risques proportionnels de Cox. Les objectifs

secondaires incluait l'évaluation des sous-types moléculaires basés sur l'RNAseq, le statut BRCA/HRD, l'expression du gène HER2 et la signature de perte de PTEN.

Résultats clés

L'analyse a révélé plusieurs associations importantes. Tout d'abord, le profil d'expression des 18 gènes inflammatoires des cellules T (TcellinfGEP) était positivement associé à la fois à la réponse pathologique complète (pCR) et à la survie sans événement (EFS) dans les deux bras de traitement, soulignant son potentiel en tant que biomarqueur pronostique fiable dans le TNBC. Cela suggère que les tumeurs présentant une expression génique inflammatoire élevée des cellules T sont plus susceptibles de répondre au traitement, entraînant de meilleurs résultats en termes de survie.

L'étude a également montré que la charge mutationnelle tumorale (TMB) était associée à une amélioration de la pCR et de l'EFS dans le bras pembro + chimio, mais n'avait aucune association dans le bras placebo + chimio. Ce résultat suggère que la TMB pourrait être un biomarqueur pronostique uniquement lorsque le traitement associe le pembrolizumab à la chimiothérapie.

Par ailleurs, certaines signatures non-TcellinfGEP, telles que la prolifération et la glycolyse, étaient associées à la pCR mais pas à l'EFS. Les tumeurs très prolifératives et à forte activité glycolytique semblent donc répondre initialement au traitement sans pour autant conférer un bénéfice de survie à long terme.

L'évaluation d'autres biomarqueurs secondaires a mis en évidence des associations positives entre la signature de perte de PTEN, le statut BRCA/HRD et la pCR dans les deux bras de traitement, suggérant que ces altérations génétiques influencent la réponse thérapeutique. En revanche, l'expression du gène HER2 n'a montré aucune association avec la pCR ou l'EFS après ajustement pour le TcellinfGEP, indiquant que la seule expression du gène HER2 ne constitue pas un biomarqueur fiable pour prédire la réponse au traitement immunochimiothérapeutique dans le TNBC.

Conclusion

En conclusion, l'analyse exploratoire de biomarqueurs de l'essai KEYNOTE-522 a identifié le TcellinfGEP comme un biomarqueur pronostique cohérent pour la pCR et l'EFS dans les deux bras de traitement, soulignant son rôle potentiel dans l'orientation des décisions thérapeutiques en cas de TNBC. La TMB s'est révélée prédictive d'une amélioration de l'EFS spécifiquement chez les patientes traitées par pembro + chimio, ce qui soutient son utilisation comme biomarqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie. De façon générale, la combinaison pembro + chimio a démontré un avantage en termes d'efficacité par rapport à la chimio seule, quels que soient les sous-groupes définis par les biomarqueurs.
