

# Rapport du Congrès Annuel de l'ASCO 2025

## Couverture essentielle des essais cliniques révolutionnaires en oncologie présentés à l'ASCO 2025

Le Congrès Annuel 2025 de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) a présenté des résultats majeurs susceptibles de transformer profondément la prise en charge du cancer du sein. Ce rapport propose un aperçu approfondi des principaux essais cliniques dévoilés lors de la conférence, en mettant l'accent sur leur pertinence pour la pratique clinique ainsi que sur leur potentiel à redéfinir les standards thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein.

### Camizestrant et inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines 4/6 (CDK4/6i) dans le traitement du cancer du sein avancé RH+ / HER2- avec mutations émergentes de l'ESR1 (*ESR1m*)<sup>1</sup>

#### Contexte

Les mutations du gène *ESR1* (*ESR1m*) dans le cancer du sein avancé RH+ / HER2- entraînent une activation continue du récepteur aux œstrogènes (ER), ce qui conduit à une résistance aux traitements hormonaux de première ligne. Les *ESR1m* représentent la cause la plus fréquente de résistance acquise aux inhibiteurs de l'aromatase (IA) lorsqu'ils sont associés à un CDK4/6i.

La surveillance des patientes par l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) permet de détecter l'apparition des *ESR1m* au cours du traitement de première ligne par IA + CDK4/6i, offrant ainsi aux cliniciens l'opportunité d'intervenir avant la progression clinique. De plus, cette stratégie de surveillance par ADNtc, combinée à un changement thérapeutique précoce en faveur d'un dégradeur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERD), constitue une approche personnalisée.

#### Essai SERENA-6 trial

Le camizestrant, un SERD de nouvelle génération agissant comme un antagoniste complet du récepteur aux œstrogènes, a démontré une activité antitumorale significative chez les patientes porteuses d'*ESR1m*. SERENA-6 est une étude internationale de phase 3 visant à évaluer l'efficacité d'un suivi par ADNtc et d'un changement thérapeutique subséquent vers le camizestrant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé RH+ / HER2-. La population étudiée dans l'essai SERENA-6 comprend des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé RH+, HER2- ayant reçu au moins 6 mois d'un traitement de première ligne par IA (anastrozole ou létrozole) associé à un CDK4/6i (abémaciclib, palbociclib ou ribociclib). Ces patientes ont été soumises à une analyse régulière de l'ADNtc pour détecter les *ESR1m*, tous les 2 à 3 mois, en concordance avec leur calendrier d'imagerie habituel.

Les patientes présentant une *ESR1m*, sans signe de progression clinique, ont été randomisées selon un ratio 1 : 1. Un groupe a poursuivi son traitement par IA + CDK4/6i, avec un placebo correspondant au camizestrant ; l'autre groupe a été basculé vers le camizestrant (75 mg par jour) en association avec le même CDK4/6i (type et dose inchangés), accompagné d'un placebo pour l'IA. Le critère principal de l'étude est la survie sans progression (SSP).

---

## Résultats de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée

Cette analyse intermédiaire pré-spécifiée repose sur les données disponibles jusqu'au 28 novembre 2024. Elle concerne 3 256 patientes éligibles, surveillées pour la détection d'*ESR1m* via l'ADNtc. Dès qu'une mutation *ESR1* a été identifiée, sans progression clinique, 315 patientes ont été randomisées : 157 ont été assignées au groupe camizestrant, et 158 ont poursuivi leur traitement par IA.

---

## Résultats clés

Après 171 événements de SSP, le rapport de risque (hazard ratio) pour la survie sans progression était de 0,44, indiquant une réduction de 56 % du risque de progression avec le camizestrant. La SSP médiane était de 16,0 mois dans le groupe camizestrant, contre 9,2 mois dans le groupe IA. Le bénéfice en termes de SSP a été observé de manière constante dans tous les sous-groupes de patientes analysés. À 12 mois, le taux de SSP était de 60,7 % pour le camizestrant contre 33,4 % pour l'IA. À 24 mois, le taux de SSP restait plus élevé dans le groupe camizestrant (29,7 %), contre 5,4 % dans le groupe IA. L'association camizestrant + CDK4/6i a été bien tolérée.

---

## Conclusion

SERENA-6 est le premier essai mondial de phase 3 à démontrer que le test par ADNtc permet de détecter et traiter une résistance émergente avant la progression clinique de la maladie. Dans cette étude, la détection d'une mutation *ESR1* au cours d'un traitement de première ligne par IA + CDK4/6i, suivie d'un changement vers le camizestrant + CDK4/6i, a entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la SSP.

Ces résultats suggèrent une nouvelle stratégie thérapeutique reposant sur une surveillance moléculaire pour guider précocement les ajustements de traitement, avec un potentiel d'optimisation et d'amélioration des résultats de première ligne pour les patientes.

---

## Résultats intermédiaires de l'étude DESTINY-Breast09 évaluant le trastuzumab déruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) versus taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) dans le traitement du cancer du sein HER2+ avancé/métastatique (a/mBC)<sup>2</sup>

### Contexte

Il y a près de dix ans, l'étude CLEOPATRA a établi le schéma THP comme norme de soins de première ligne dans le traitement du HER2+ a/mBC. Cependant, les patientes recevant un traitement par THP finissent souvent par présenter une progression clinique significative de la maladie. De plus, le schéma THP est associé à une toxicité importante et à des impacts négatifs sur la qualité de vie.

Le T-DXd est un conjugué anticorps-médicament doté d'une puissante activité anti-HER2. Ce conjugué ciblant HER2 a démontré une grande efficacité en traitement de ligne ultérieure.

---

### Essai DESTINY-Breast09

L'essai DESTINY-Breast09 a été conçu pour évaluer si le T-DXd, seul ou T-DXd + P, pouvait offrir une efficacité de première ligne comparable ou supérieure, avec la perspective de remplacer les traitements à base de taxanes.

---

Un total de 1 157 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ a/mBC, confirmé de manière centralisée, ont été incluses dans l'étude.

Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir soit T-DXd plus placebo, T-DXd plus P, ou THP (groupe contrôle). Cette analyse intermédiaire de l'essai DESTINY-Breast-09 a comparé les résultats de la thérapie par T-DXd en association avec P versus THP. Le critère principal de l'étude était la SSP.

---

## Résultats clés

D'après les données recueillies jusqu'à un suivi médian de 29 mois, l'association T-DXd + P a significativement amélioré la SSP par rapport au schéma THP. Ce bénéfice en SSP était robuste et cohérent dans tous les sous-groupes prédéfinis. En outre, la durée médiane de réponse dans le groupe T-DXd + P a dépassé les 3 ans.

---

## Profil de sécurité

Dans l'étude, des événements indésirables émergents sous traitement (TEAEs) de grade  $\geq 3$  ont été rapportés chez 63,5 % des patientes du groupe T-DXd + P, contre 62,3 % dans le groupe THP. Des TEAEs graves ont été observés chez 27,0 % des patientes du groupe T-DXd + P et chez 25,1 % dans le groupe THP. Une maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie médicamenteuse liée au traitement a été signalée chez 12,1 % des patientes recevant T-DXd + P, contre 1,0 % dans le groupe THP.

---

## Conclusion

Le traitement par T-DXd + P a montré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la SSP par rapport au schéma THP, sans nouveau signal de sécurité identifié. Ces résultats suggèrent que T-DXd + P pourrait devenir le nouveau standard de soins en première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ a/mBC.

---

## Essais SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) et TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) : évaluation des bénéfices de l'ajout d'une suppression de la fonction ovarienne (SFO) à l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce RH+<sup>3</sup>

### Contexte

Les essais de phase III SOFT et TEXT ont été conçus pour étudier le rôle de la SFO dans le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ chez les femmes préménopausées. Dans les deux essais, les participantes ont été incluses dans les 12 semaines suivant la chirurgie ou après une chimiothérapie.

Les études de suivi à long terme des essais randomisés SOFT et TEXT ont montré que l'inclusion de la SFO dans l'hormonothérapie adjuvante permet une réduction plus durable du risque de récurrence du cancer du sein RH+. Ces études ont également démontré une amélioration cliniquement significative de la survie globale (SG) chez les patientes présentant un risque initial élevé de récurrence.

---

### Essais SOFT et TEXT

Dans l'essai SOFT, 3 047 femmes préménopausées ont été randomisées pour recevoir, pendant 5 ans, soit le tamoxifène seul (T), soit le tamoxifène + SFO (T + SFO), soit l'exémestane + SFO (E + SFO). Dans l'essai TEXT, 2 660 femmes ont été randomisées pour recevoir, pendant 5 ans, soit E + SFO, soit T + SFO. Les patientes ont été

---

stratifiées selon l'utilisation ou non d'une chimiothérapie. Le critère principal d'évaluation dans les deux essais était la survie sans maladie (SSM). Les critères secondaires comprenaient l'intervalle sans cancer du sein (IBCS), l'intervalle sans récurrence à distance (ISRD) et la survie globale (SG).

---

## Résultats à 15 ans

Dans l'essai SOFT, 815 événements de SSM et 388 décès ont été enregistrés sur 15 ans de suivi. Dans l'essai TEXT, 669 événements de SSM et 325 décès ont été rapportés sur la même période. La SSM à 15 ans dans SOFT était de 67,0 % pour T, 70,5 % pour T + SFO et 73,5 % pour E + SFO. Dans SOFT, le groupe T + SFO a montré un bénéfice modéré en SSM par rapport à T seul. Le groupe E + SFO a montré un bénéfice supérieur en SSM par rapport à T, et également par rapport à T + SFO. Dans l'analyse combinée TEXT + SOFT, la SSM à 15 ans était de 74,9 % pour E + SFO et de 71,3 % pour T + SFO. L'analyse conjointe a mis en évidence des améliorations significatives de la SSM, de l'IBCS et de l'ISRD en faveur de E + SFO comparé à T + SFO.

---

## Conclusion

L'analyse à long terme des essais SOFT et TEXT confirme les bénéfices durables d'une hormonothérapie adjuvante incluant la SFO chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce RH+. Cette approche est d'autant plus bénéfique lorsqu'elle est combinée à l'exémestane plutôt qu'au tamoxifène.

---

## Essai ASTRRA : évaluation du bénéfice à long terme de la suppression de la fonction ovarienne (SFO) chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+<sup>4</sup>

### Contexte

L'essai ASTRRA était un essai de phase III visant à évaluer les bénéfices de l'ajout de la SFO au tamoxifène (TAM) dans le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ chez les femmes préménopausées. L'étude a montré que l'ajout de la SFO au TAM améliorerait la SSM au suivi de 8 ans. Les participantes étaient des femmes restées en préménopause ou ayant retrouvé leur cycle menstruel après une chimiothérapie.

L'essai a inclus 1 282 femmes atteintes d'un cancer du sein RH+, randomisées selon un ratio 1 : 1 pour recevoir soit TAM seul pendant 5 ans, soit TAM + SFO (TAM pendant 5 ans et SFO pendant 2 ans). Le critère principal d'évaluation était la SSM, et le critère secondaire, la SG. Dans un sous-groupe HER2- composé de 776 participantes, un score de risque composite (allant de 0 à 5) a été établi en fonction de la taille tumorale, du statut ganglionnaire et du grade histologique. Les événements définissant l'IBCS comprenaient la récurrence, un cancer du sein controlatéral ou un décès lié au cancer du sein.

---

## Résultats à 10 ans

Le suivi médian de l'essai ASTRRA a été réalisé à 117,6 mois. Les résultats ont montré un taux de SSM à 10 ans de 83,7 % dans le groupe TAM + SFO, contre 75,9 % dans le groupe TAM seul. Cependant, aucune différence significative n'a été observée concernant la SG à 10 ans : 94,6 % dans le groupe TAM + SFO contre 93,2 % dans le groupe TAM seul.

Parmi les patientes du sous-groupe HER2- présentant un score de risque composite élevé, l'IBCS à 10 ans était significativement amélioré par l'ajout de la SFO : 76,6 % dans le groupe TAM + SFO contre 65,7 % dans le groupe TAM seul. Le bénéfice lié à l'ajout de la SFO était particulièrement marqué chez les patientes âgées de 40 à 45 ans.

---

## Conclusion

---

L'analyse de suivi révèle une amélioration significative de la SSM à 10 ans chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ grâce à l'ajout de la SFO. Le bénéfice le plus net en termes d'IBCS a été observé chez les patientes du sous-groupe HER2- avec un score de risque composite élevé, en particulier chez les femmes âgées de 40 à 45 ans. Ces résultats soutiennent l'utilisation adaptée au risque de la SFO dans le cadre de l'hormonothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein RH+ chez les femmes préménopausées.

---

## **Essai ASCENT-04/KEYNOTE-D19 : sacituzumab govitécan (SG) + pembrolizumab (pembro) versus chimiothérapie + pembro chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) avancé PD-L1 positif, non préalablement traité<sup>5</sup>**

### **Contexte**

L'association d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ciblant PD-1 ou PD-L1 avec une chimiothérapie offre des avantages cliniques notables dans le traitement de nombreux cancers. Chez les patientes atteintes d'un CSTN avancé, PD-L1 positif et n'ayant jamais reçu de traitement, cette combinaison a permis une amélioration significative des résultats. Cependant, le pronostic pour ces patientes reste globalement défavorable, soulignant la nécessité d'options thérapeutiques plus efficaces.

Des études antérieures ont montré que le conjugué anticorps-médicament SG présente un bénéfice clinique chez les patientes atteintes d'un CSTN métastatique préalablement traité. La présente étude a évalué l'efficacité du SG en association avec le pembrolizumab, en comparaison à une chimiothérapie standard combinée au pembrolizumab, en première ligne de traitement chez des patientes atteintes d'un CSTN localement avancé non résecable ou métastatique PD-L1 positif.

---

### **Essai ASCENT-04/KEYNOTE-D19**

L'étude ASCENT-04/KEYNOTE-D19 est un essai randomisé de phase III ayant inclus 443 patientes atteintes d'un CSTN avancé PD-L1 positif, n'ayant jamais reçu de traitement antérieur. Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1 : 1 pour recevoir soit SG (10 mg/kg aux jours 1 et 8) + pembrolizumab (200 mg tous les 21 jours), soit une chimiothérapie (gemcitabine + carboplatine, paclitaxel ou nab-paclitaxel) + pembrolizumab. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était la SSP, et les critères secondaires clés comprenaient la SG, le taux de réponse objective (TRO), la durée de réponse (DdR) et la tolérance.

---

### **Résultats de l'étude**

L'association SG + pembrolizumab a significativement amélioré la SSP par rapport à la chimiothérapie + pembrolizumab. La durée médiane de réponse était de 16,5 mois dans le bras SG + pembro, contre 9,2 mois dans le bras chimiothérapie + pembro. Les effets indésirables émergents sous traitement (TEAEs) de grade  $\geq 3$  les plus fréquents dans le bras SG + pembro étaient la neutropénie (43 %) et la diarrhée (10 %). Dans le bras chimiothérapie + pembro, les TEAEs les plus fréquents comprenaient la neutropénie (45 %), l'anémie (16 %) et la thrombopénie (14 %).

---

### **Conclusion**

La combinaison SG + pembrolizumab présente un avantage net en termes de SSP et une réponse plus durable par rapport à la chimiothérapie + pembrolizumab, chez des patientes atteintes d'un CSTN avancé PD-L1 positif, n'ayant jamais été traitées. Par ailleurs, ce schéma thérapeutique a été associé à un taux inférieur d'interruption

---

de traitement due aux effets indésirables. Les résultats de l'essai ASCENT-04/KEYNOTE-D19 soutiennent l'intégration du SG en association avec le pembrolizumab comme nouveau standard de soins potentiel chez les patientes PD-L1 positives à haut risque.

---

## **Essai INAVO120 : analyse finale de la survie globale (SG) pour évaluer l'efficacité de l'inavolisib (INAVO) dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- avec mutation *PIK3CA*, résistant à l'endocrinothérapie<sup>6</sup>**

### **Contexte**

L'INAVO, un inhibiteur sélectif de l'enzyme PI3K $\alpha$ , favorise également la dégradation de la sous-unité catalytique mutée p110 $\alpha$ , impliquée à la fois dans la progression tumorale et la résistance aux thérapies ciblées. L'INAVO a été approuvé par la FDA en association avec le palbociclib (PALBO) et le fulvestrant (FULV) pour le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2-, résistant à l'endocrinothérapie et porteur d'une mutation *PIK3CA*, sur la base des résultats de l'analyse primaire de l'étude INAVO120. L'essai INAVO120 avait déjà démontré un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie sans progression évaluée par les investigateurs (SSP-INV) avec l'INAVO chez des patientes atteintes de cancer du sein avancé avec mutation *PIK3CA*, comparativement au placebo.

---

### **Essai INAVO120**

L'INAVO120 est une étude de phase III, en double aveugle, ayant randomisé des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé avec mutation *PIK3CA* pour recevoir soit INAVO (9 mg), soit un placebo, en association avec PALBO (125 mg) et FULV (500 mg).

---

### **Résultats de l'analyse finale de la SG**

Cette mise à jour de l'étude visait à évaluer formellement la SG et le taux de réponse objective (TRO), tout en actualisant les données sur la SSP-INV et la tolérance. Après un suivi médian de 34,2 mois, la SG médiane était de 34 mois dans le bras INAVO, contre 27 mois dans le bras placebo. Ce bénéfice de SG s'est maintenu dans les principaux sous-groupes. Le TRO était de 62,7 % dans le bras INAVO, contre 28,0 % dans le bras placebo. Le délai médian avant recours à la chimiothérapie était de 35,6 mois dans le bras INAVO, contre 12,6 mois dans le bras placebo. La SSP-INV médiane actualisée était de 17,2 mois dans le bras INAVO, contre 7,3 mois dans le bras placebo. Des événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 90,7 % des patientes dans le bras INAVO et 84,7 % dans le bras placebo.

---

### **Conclusion**

L'association INAVO + PALBO + FULV est liée à une amélioration significative de la SG, de la SSP et du TRO par rapport au schéma placebo + PALBO + FULV. Cette mise à jour confirme également que l'ajout de l'INAVO permet de retarder de manière significative le recours à la chimiothérapie. L'association conserve en outre un profil de tolérance acceptable.

En résumé, les résultats de cette analyse renforcent la pertinence clinique d'une thérapie à base d'INAVO pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé RH+/HER2-, résistant à l'endocrinothérapie et porteur d'une mutation *PIK3CA*.

---

### **Références**

---

1. Turner, N. C., Mayer, E. L., Park, Y. H., Janni, W., Ma, C. X., Cristofanilli, M., ... & Bidard, F. C. (2025). Camizestrant+ CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) for the treatment of emergent ESR1 mutations during first-line (1L) endocrine-based therapy (ET) and ahead of disease progression in patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): Phase 3, double-blind ctDNA-guided SERENA-6 trial.
  2. Tolaney, S. M., Jiang, Z., Zhang, Q., Barroso-Sousa, R., Park, Y. H., Rimawi, M. F., ... & Loibl, S. (2025). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)+ pertuzumab (P) vs taxane+ trastuzumab+ pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09.
  3. Francis, P. A., Fleming, G. F., Pagani, O., Walley, B., Loi, S., Colleoni, M., ... & SOFT and TEXT Investigators, IBCSG, BIG and North American BC Groups. (2025). 15-year outcomes for women with premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer (BC) in the SOFT and TEXT trials assessing benefits from adjuvant exemestane (E)+ ovarian function suppression (OFS) or tamoxifen (T)+ OFS.
  4. Ryu, J. M., Bae, S. J., Noh, W. C., Kim, H. A., Baek, S. Y., Im, S. A., ... & Kim, H. J. (2025). Updated survival outcomes and predictors of benefit from ovarian function suppression in premenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: Results from the ASTRRA trial.
  5. Tolaney, S. M., de Azambuja, E., Kalinsky, K., Loi, S., Kim, S. B., Yam, C., ... & Schmid, P. (2025). Sacituzumab govitecan (SG)+ pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo)+ pembro in previously untreated PD-L1-positive advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Primary results from the randomized phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 study.
  6. Turner, N. C., Im, S. A., Saura, C., Juric, D., Loibl, S., Kalinsky, K., ... & Jhaveri, K. L. (2025). INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO)+ palbociclib (PALBO)+ fulvestrant (FULV) in patients (pts) with *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), endocrine-resistant advanced breast cancer (aBC).
-