

Extrapoler les leçons du traitement néo-adjuvant aux situations adjuvantes?

Pr Hervé Bonnefoi



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Juin 2012

Perspective

Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer

Tatiana M. Prowell, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

Extrapoler les leçons du traitement néo-adjuvant aux situations adjuvantes?

- Pour les traitements de chimiothérapie ?
- Pour les traitements ciblés (exemple anti-HER2)?
- La RCH est un marqueur de substitution imparfait
 - RCH et rechute: 10 à 15%
 - Non RCH et pas de rechute: environ 50%
 - Effet du traitement « testé » peut être différent sur la tumeur primaire et les micrométastases
- Le modèle néoadjuvant de demain

Extrapoler les leçons du traitement néo-adjuvant aux situations adjuvantes?

- Pour les traitements de chimiothérapie ?
- Pour les traitements ciblés (exemple anti-HER2)?
- La RCH est un marqueur de substitution imparfait
 - RCH et rechute: 10 à 15%
 - Non RCH et pas de rechute: environ 50%
 - Effet du traitement « testé » peut être différent sur la tumeur primaire et les micrométastases
- Le modèle néoadjuvant de demain

Meta-analyse FDA : 13'864 patientes

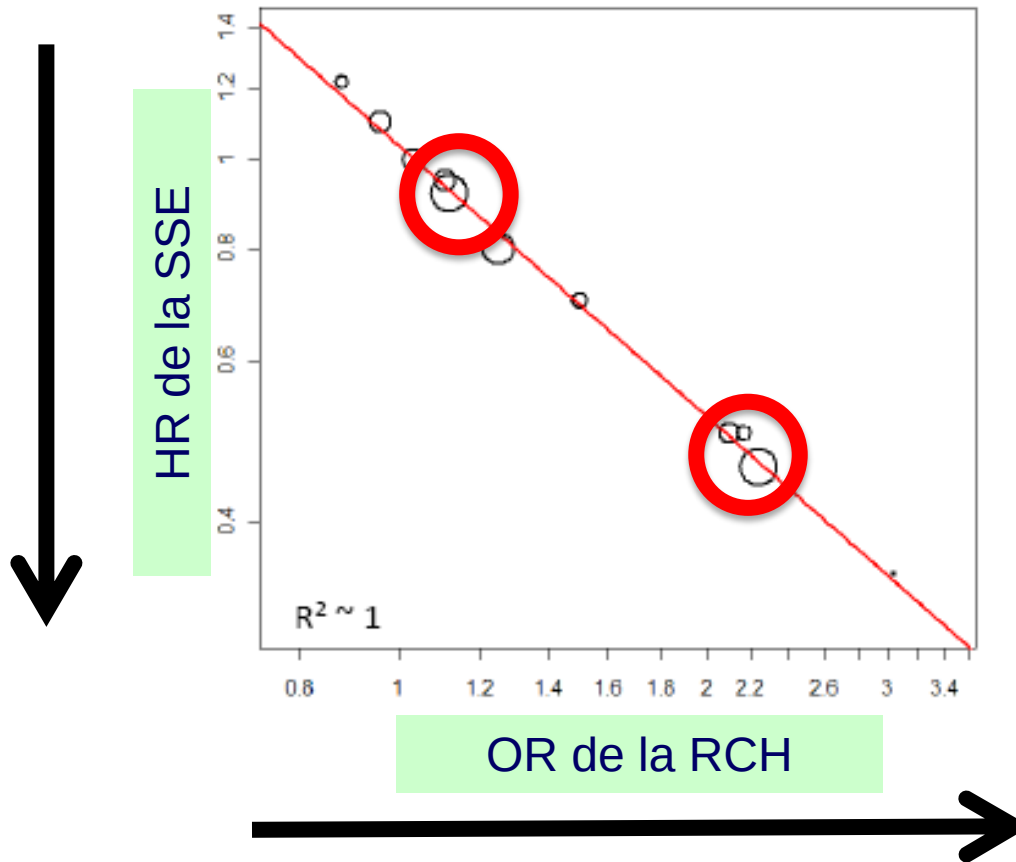
Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis

Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E Geyer Jr, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, Gunter von Minckwitz

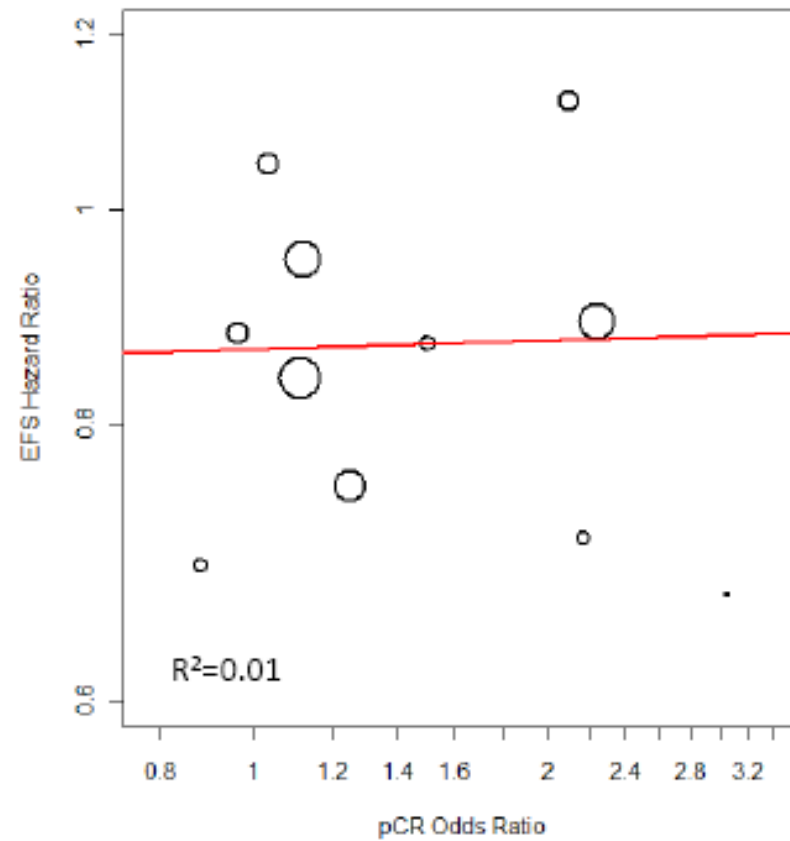
Cortazar P et al Lancet 2014

Corrélation RCH – SSE

Exemple: scénario parfait



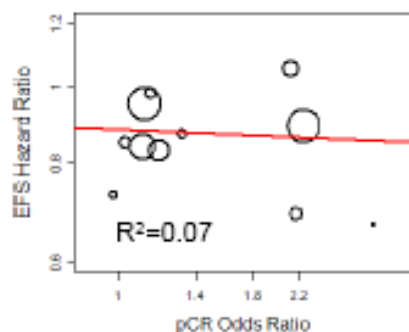
La réalité



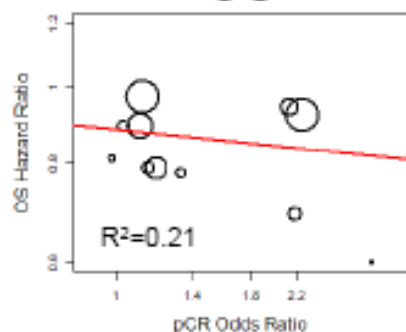
Cortazar P et al Lancet 2014

Subgroup analysis

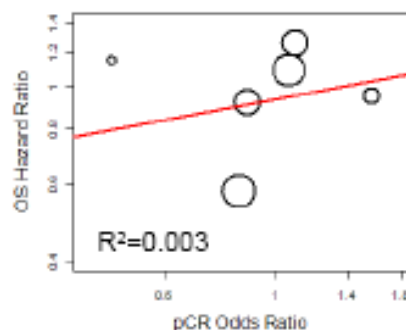
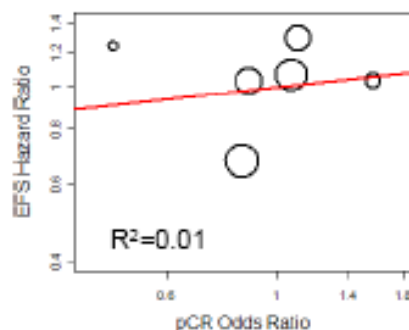
EFS



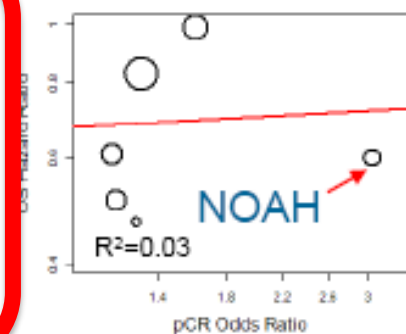
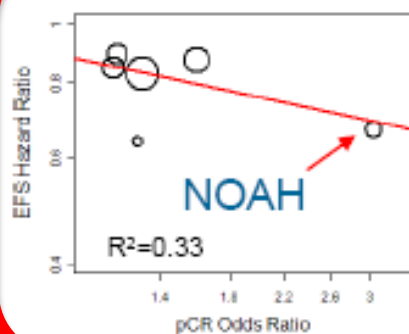
OS



Excluding patients with HR+ Grade 1 or 2



Triple negative subgroup



Her2+ subgroup

Cortazar P et al Lancet 2014

Extrapoler les leçons du traitement néo-adjuvant aux situations adjuvantes?

- Pour les traitements de chimiothérapie ? **NON**
- Pour les traitements ciblés (exemple anti-HER2)?
- La RCH est un marqueur de substitution imparfait
 - Effet du traitement « testé » peut être différent sur la tumeur primaire et les micrométastases
 - RCH et rechute: 10 à 15%
 - Non RCH et pas de rechute: environ 50%
- Le modèle néoadjuvant de demain

Extrapoler les leçons du traitement néo-adjuvant aux situations adjuvantes?

- Pour les traitements de chimiothérapie ?
- Pour les traitements ciblés (exemple anti-HER2)?
- La RCH est un marqueur de substitution imparfait
 - RCH et rechute: 10 à 15%
 - Non RCH et pas de rechute: environ 50%
 - Effet du traitement « testé » peut être différent sur la tumeur primaire et les micrométastases
- Le modèle néoadjuvant de demain

NOAH

N=235

Objectif primaire: Survie sans événement (EFS)

- Loc av. et/ou T4d
- HER2 Pos.

R
A
N
D

1:1

Bras A

Bras B

APx3 -> Px4 -> CMFx3
HERCEPTIN x 11 tt 3 s.

APx3 -> Px4 -> CMFx3

C
H
I
R
U
R
G
I
E

H x 7 tt 3 s.

- RT post-op
- Hormonothérapie post-op selon recomm. locales

Bras C: pts HER2 neg non représenté

Gianni et al Lancet 2010

Impact de l'Herceptin NOAH (N=235 HER2-Pos)

% de RCH

Survie sans évènement

Ttt A

APx3 -> Px4 -> CMFx3
HERCEPTIN x 11

S
U
R
G

Ttt B

APx3 -> Px4 -> CMFx3

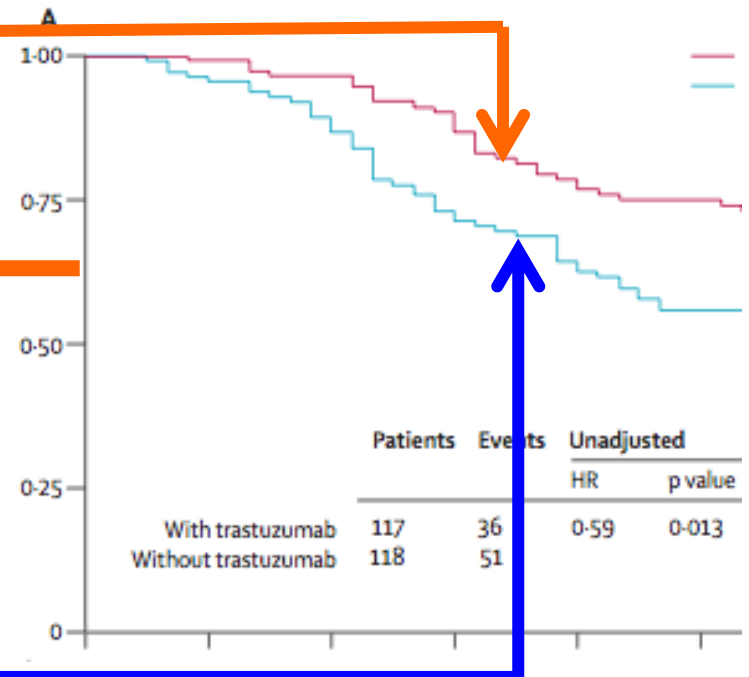
S
U
R
G

38%

H x 7

19%

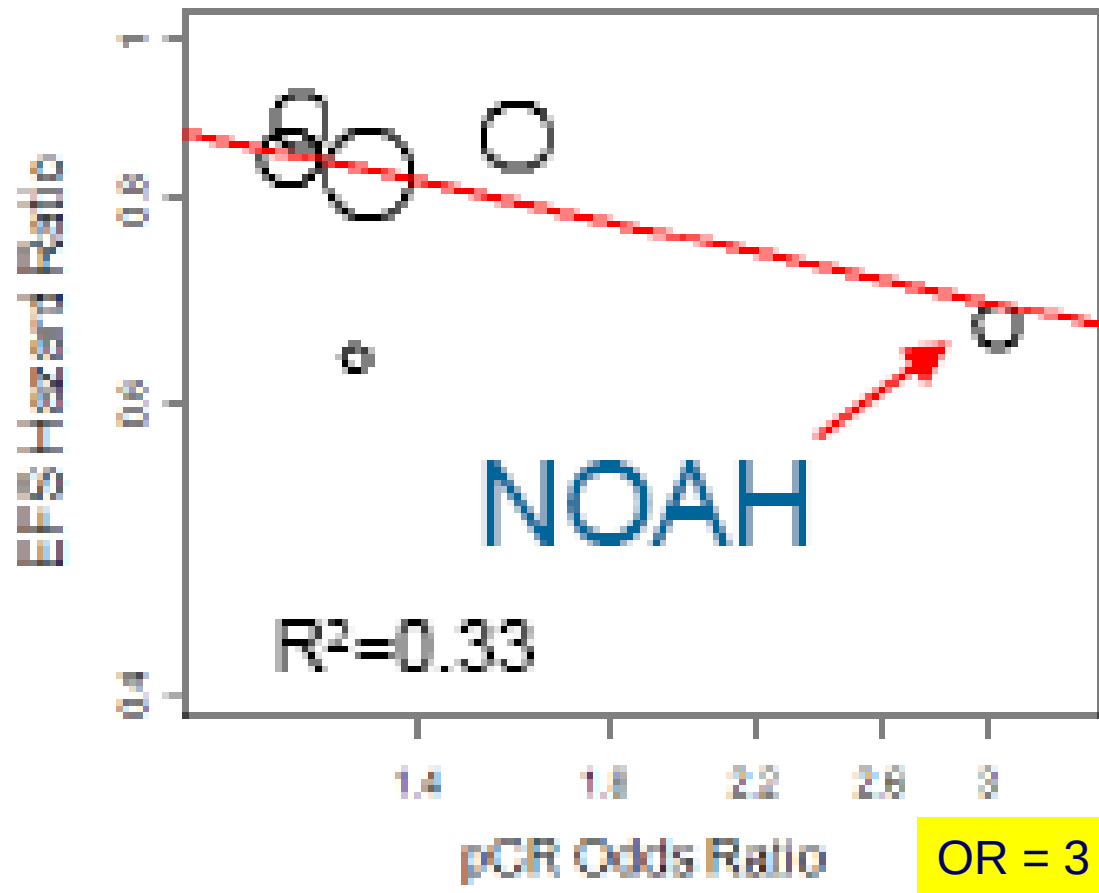
OR = 3



Ttt B: 17% des pts → H adj. après présentation des résultats des études adj.

Gianni et al Lancet 2010

FDA: sous-groupe HER2+

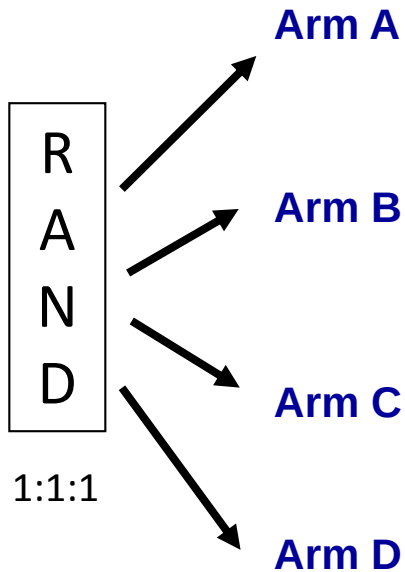


Double blocage

- Schéma de type transfert
- Schéma de type pragmatique

NeoSphere

N= 417

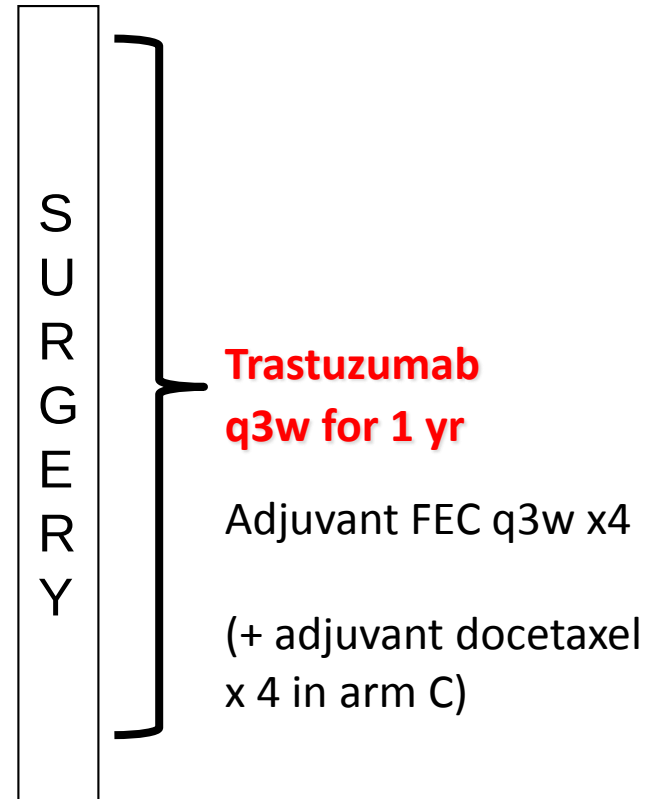


Docetaxel x4
Trastuzumab q3w x4

Docetaxel x4
Trastuzumab q3w x4
Pertuzumab q3w

Trastuzumab q3w x4
Pertuzumab q3w

Docetaxel x4
Pertuzumab q3w

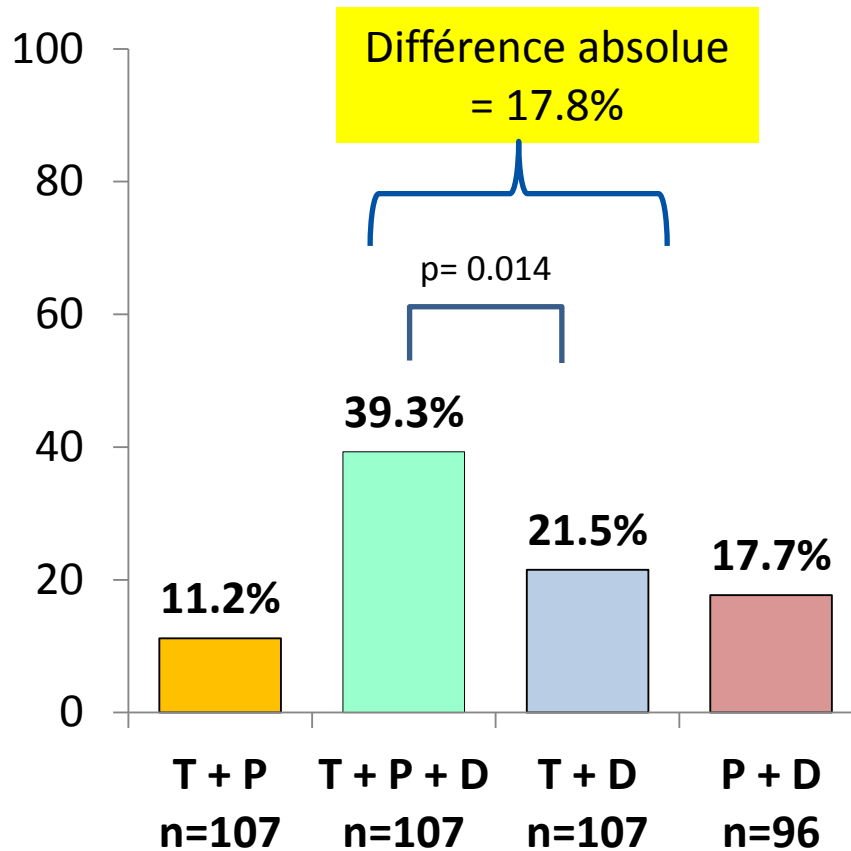


Post-operative endocrine and radiation therapy according to local guidelines

Docetaxel: 75 to 100 mg/m²; FEC : 5 Fluoro-Uracil, epirubicin, cyclophosphamide; Trastuzumab: 8mg/kg (loading dose) followed by 6 mg/kg every 3w; Pertuzumab: 840 mg (loading dose) followed by 420 mg every 3w

Réponse complète histologique (sein et ganglions)

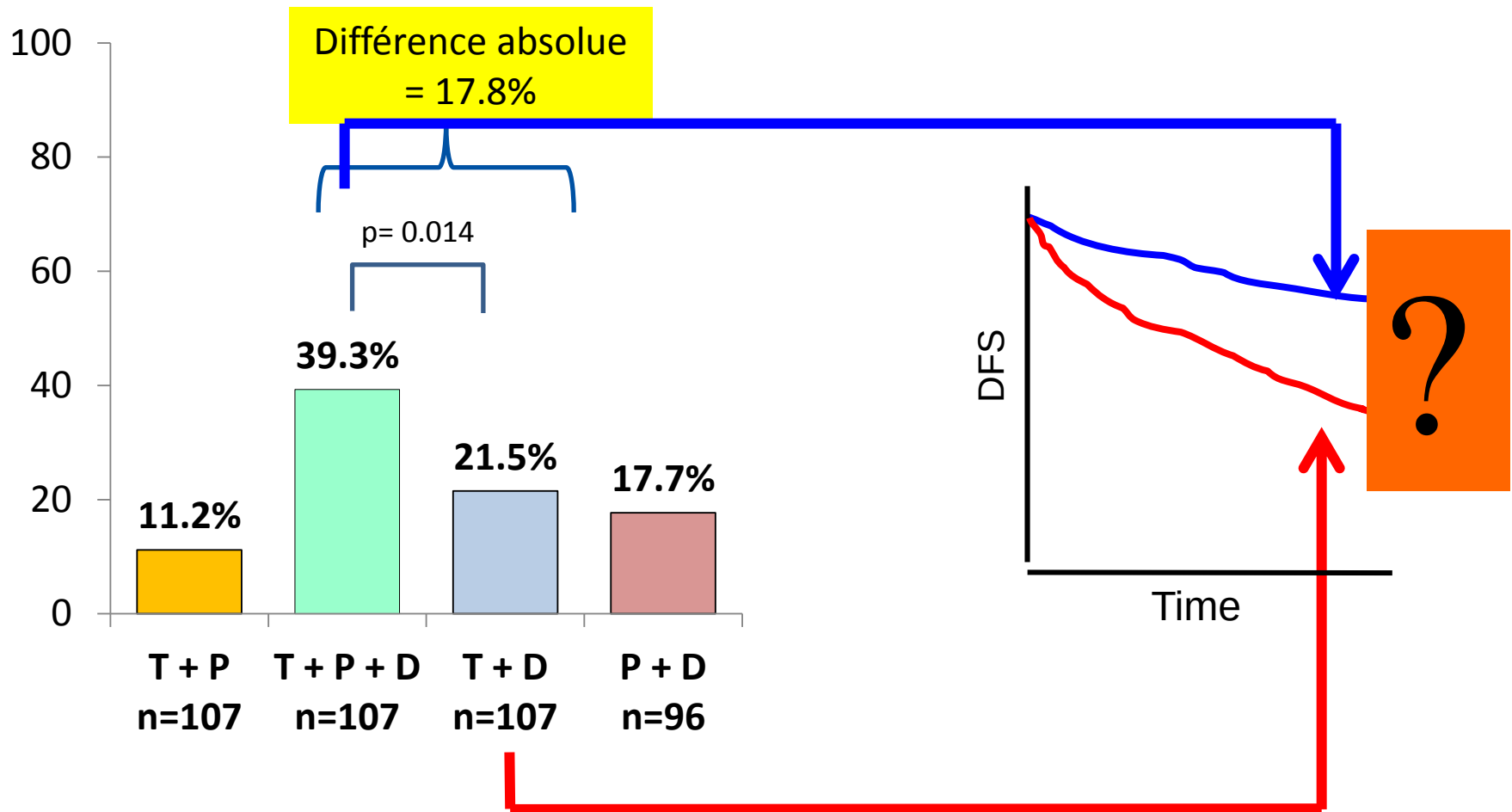
NeoSphere



Réponse complète histologique (sein et ganglions)

NeoSphere

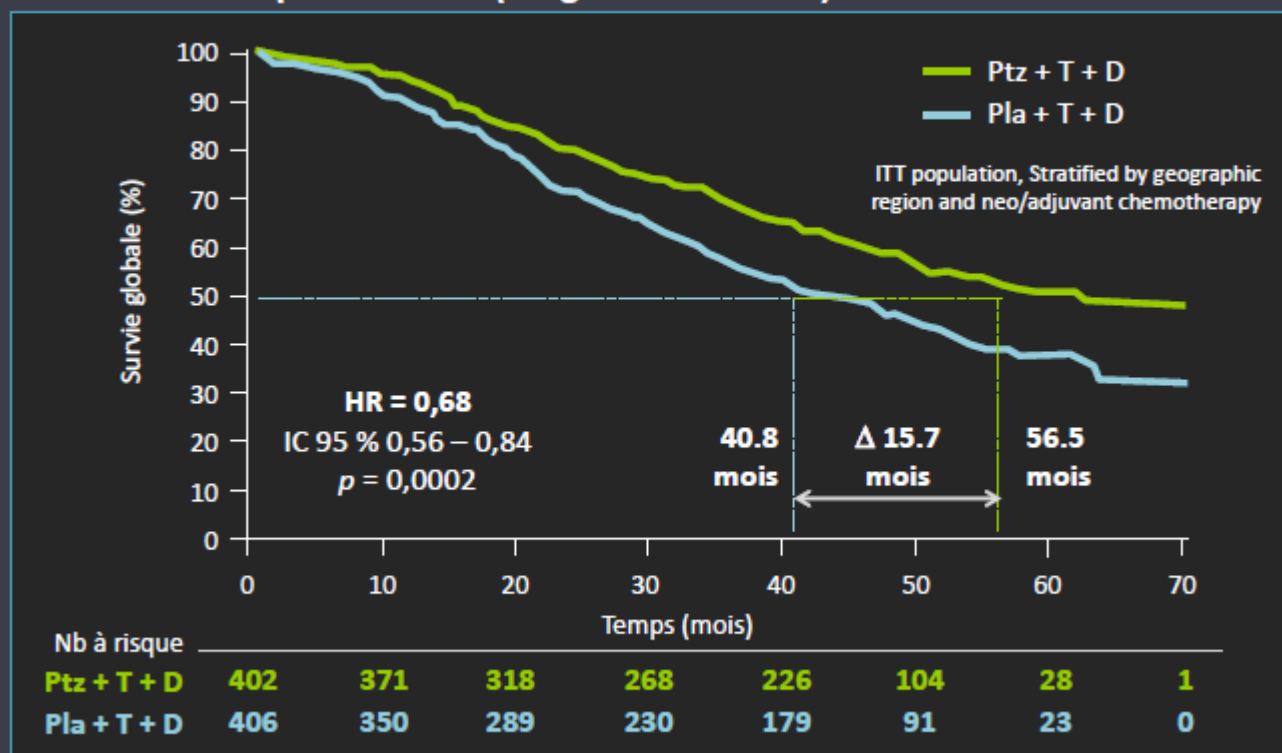
Aphinity



CLEOPATRA: P + T + D (1^{ère} ligne)

Analyse final de la survie globale

Median follow-up 50 months (range 0-70 months)

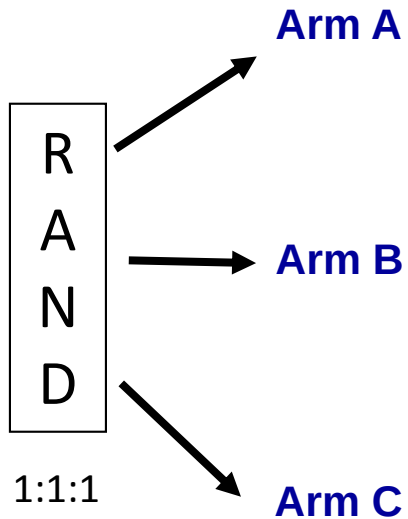


D, docetaxel; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab; T, trastuzumab



NeoALTTO

N= 440



Lapatinib 6w Wk P x 12
+ 12w

Trastu 6w Wk P x 12
+ 12w

Lapatinib 6w Wk P x 12
+ 12w

Trastu 6w + 12w

S
U
R
G
E
R
Y

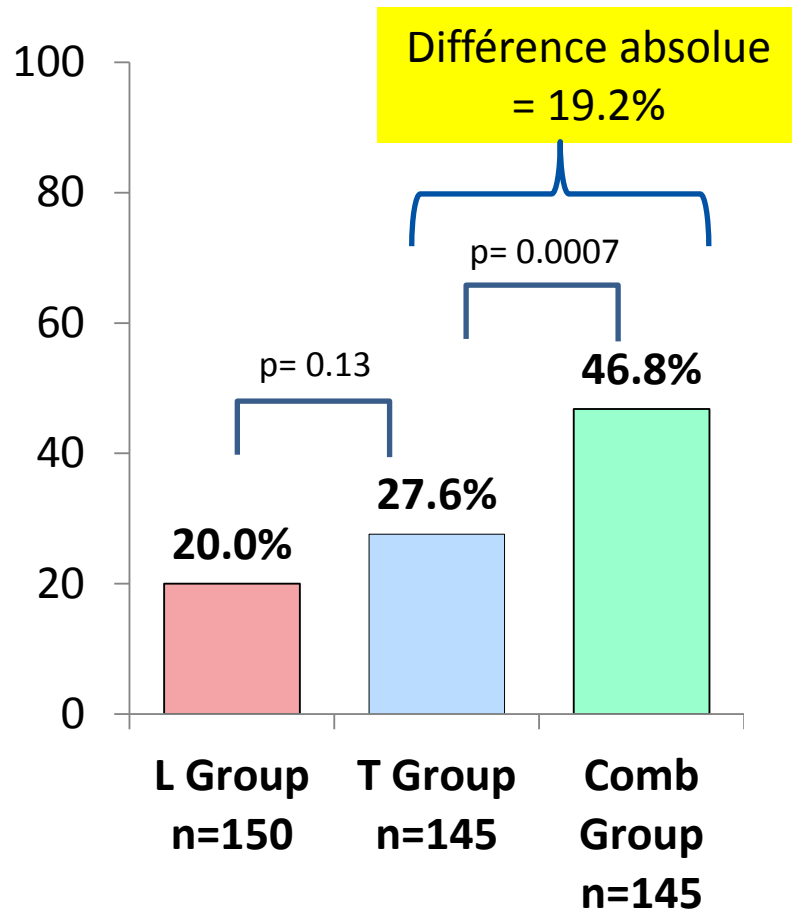
Adjuvant
chemo
+ same
antiHER2 ttt
up to 52 w

Post-operative endocrine and
radiation therapy according to
local guidelines

Wk P: weekly paclitaxel; Lapa: 1500 mg day (arm A) and 1000 mg then 750 mg day (arm C)

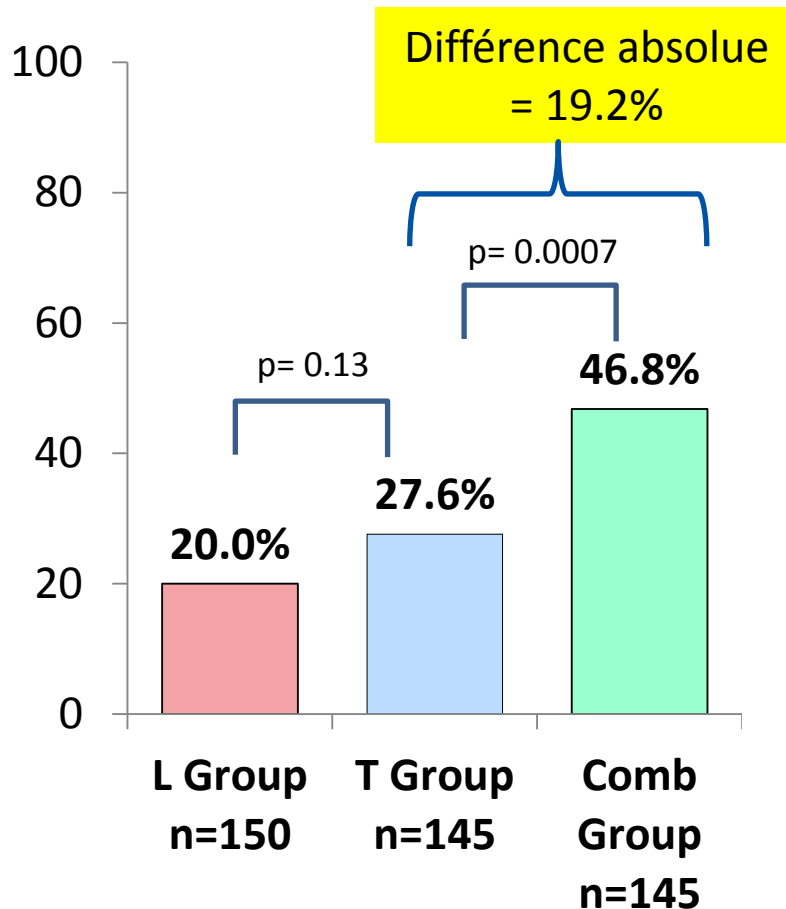
Réponse complète histologique (sein et ganglions)

NeoALTTO



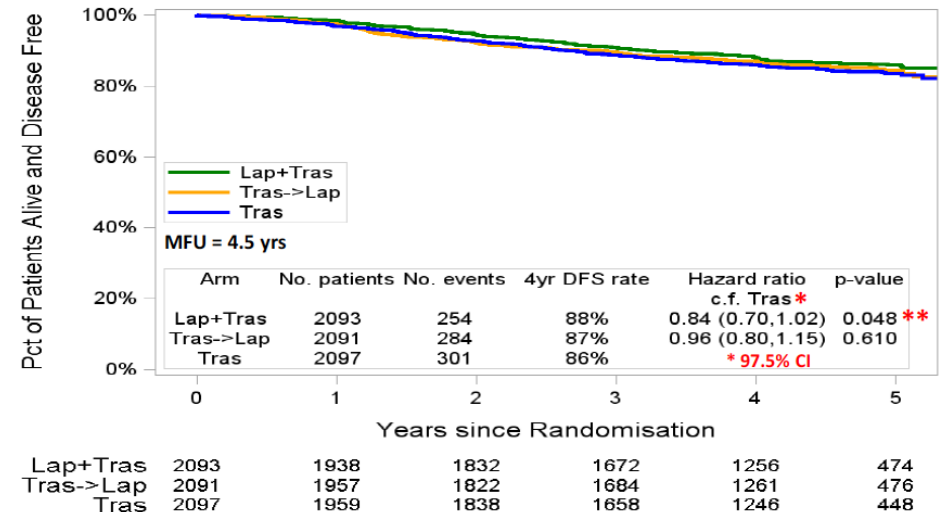
Réponse complète histologique (sein et ganglions)

NeoALTTO



ALTTO

DISEASE-FREE SURVIVAL (DFS) ANALYSIS



* ≤ 0.025 required for statistical significance

NCIC

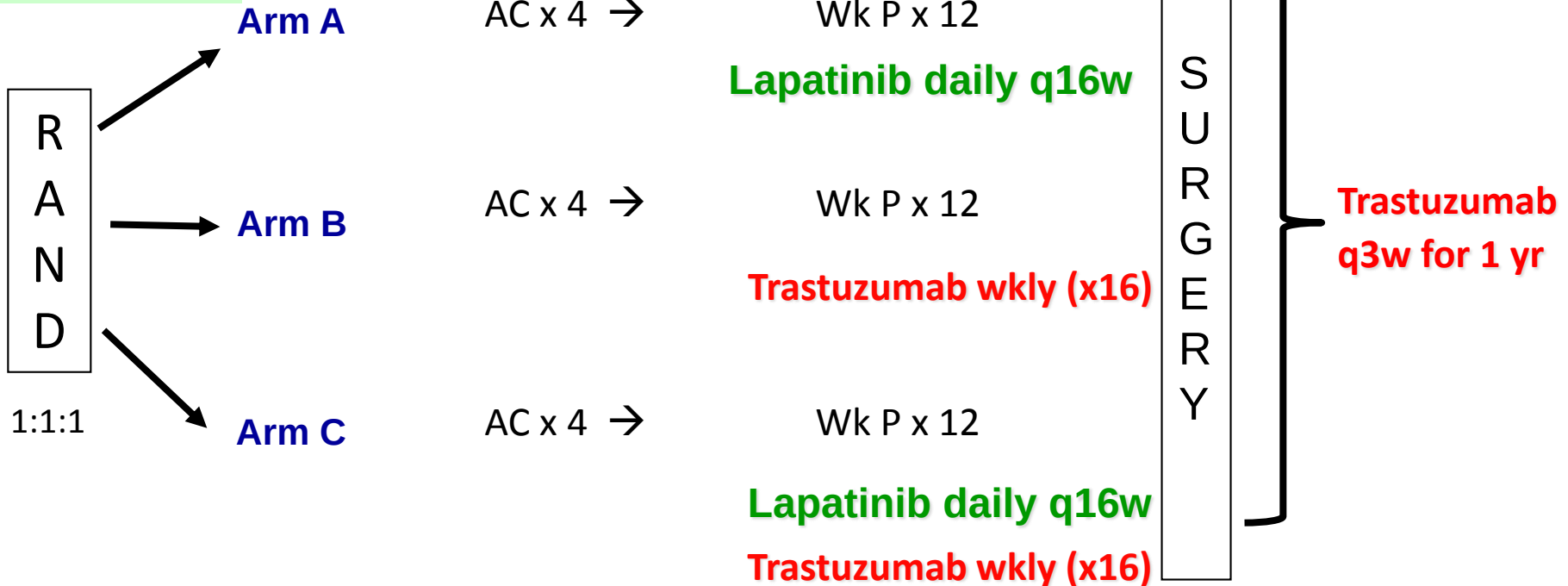
Cancer métastatique 1^{ère} ligne
Gelmon et al ASCO 2012 (LBA671)

Double blocage

- Schéma de type transfert
- Schéma de type pragmatique

NSABP

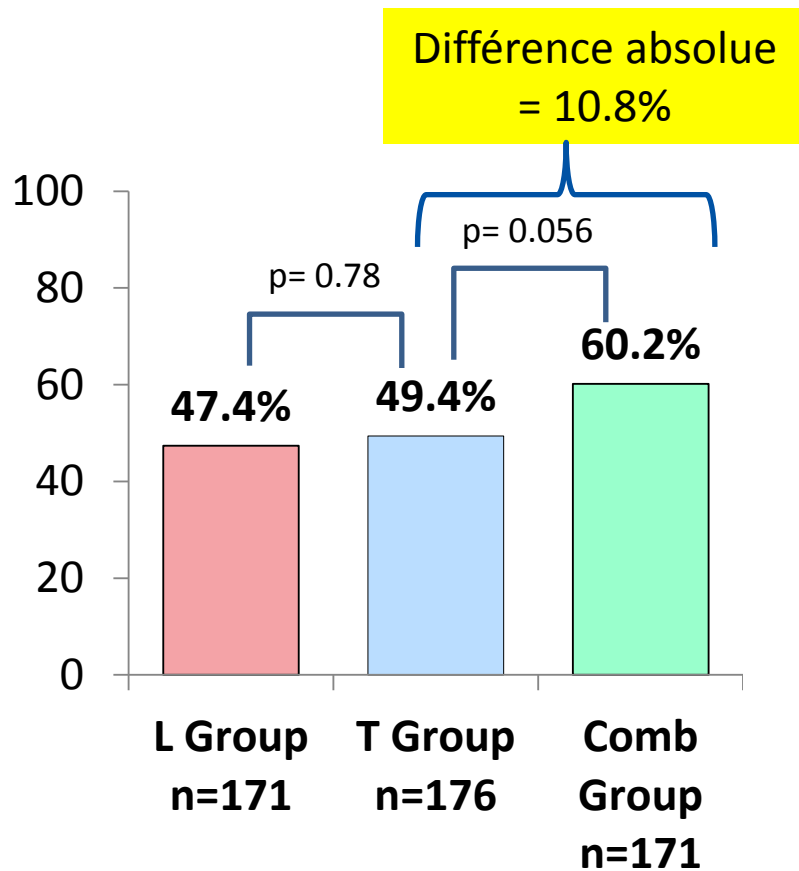
N= 518



Post-operative endocrine and radiation therapy according to local guidelines

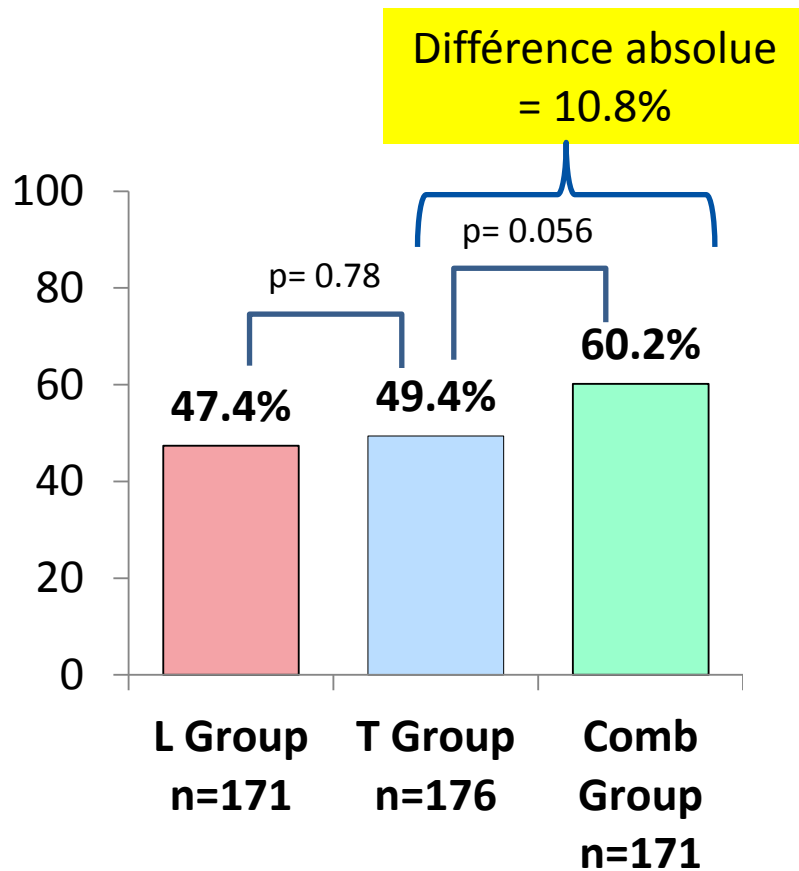
Réponse complète histologique (sein et ganglions)

NSABP

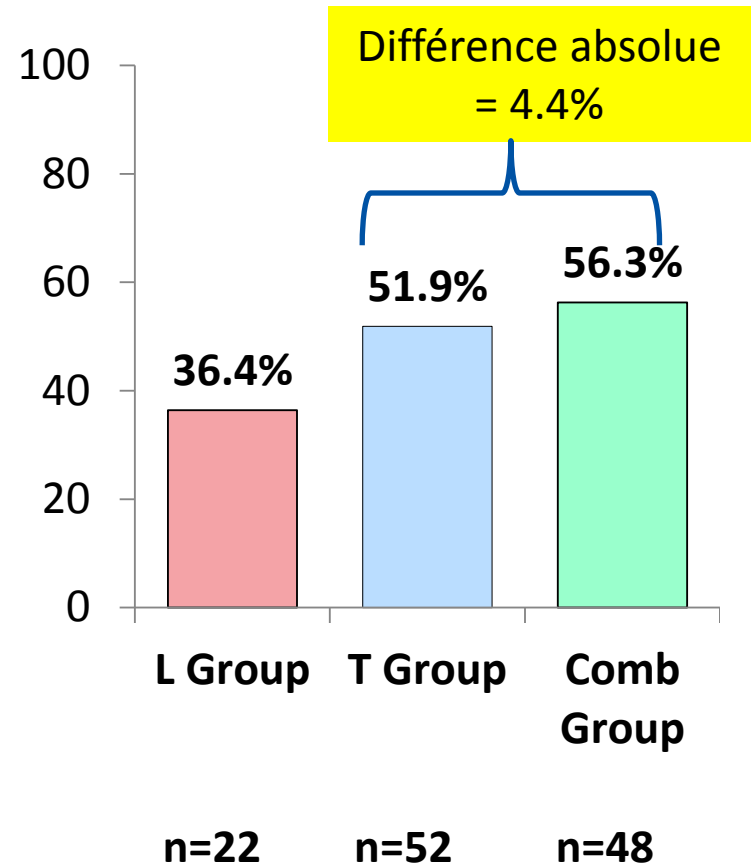


Réponse complète histologique (sein et ganglions)

NSABP



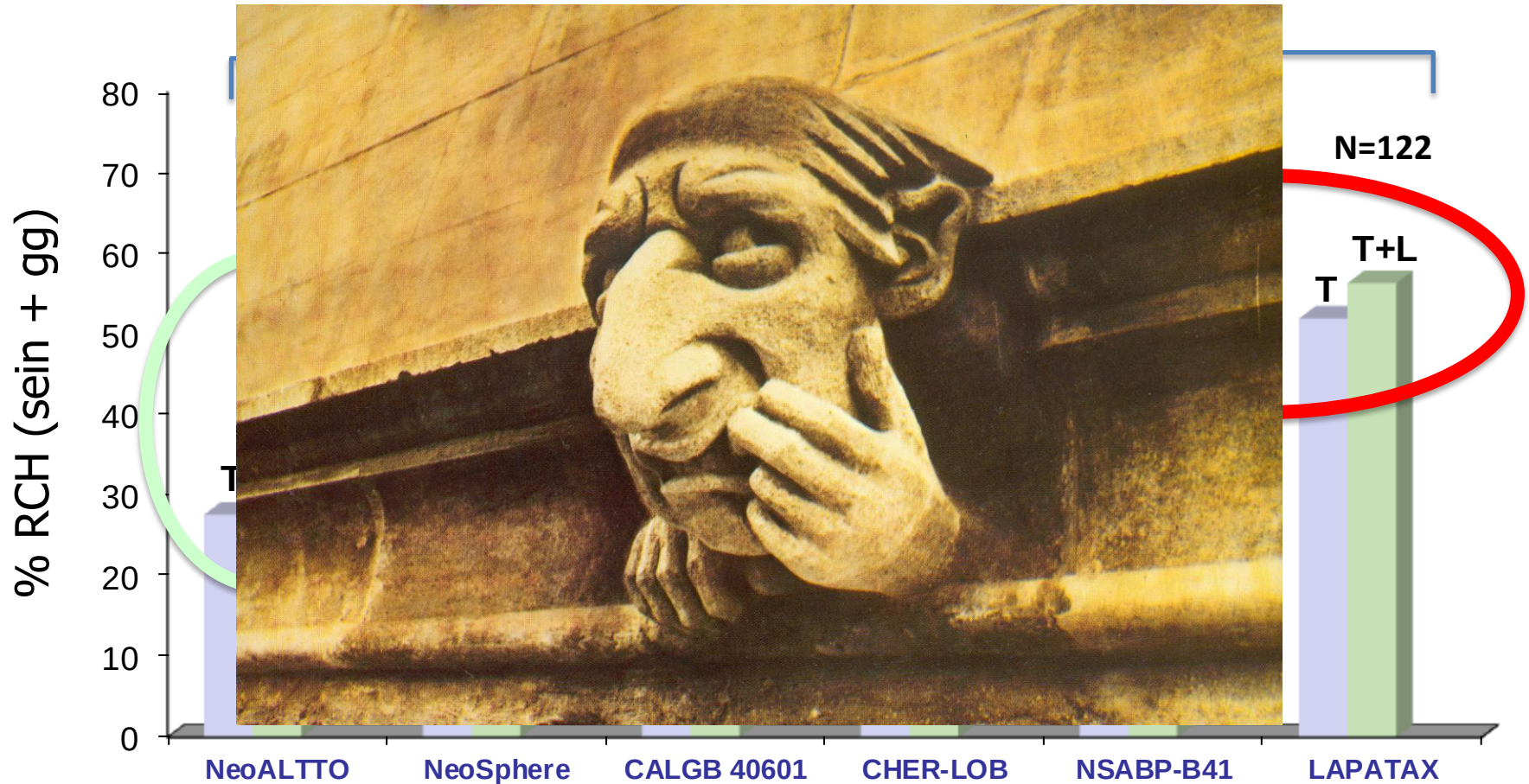
EORTC Lapatax



Trastuzumab vs double blocage (avec chimio.*)

Etudes de type transfert

Etudes de type pragmatique



* RCH bras lapatinib non représenté.

Extrapoler les leçons du traitement néo-adjuvant aux situations adjuvantes?

- Pour les traitements de chimiothérapie ?
- Pour les traitements ciblés (exemple anti-HER2)?
 - Trastuzumab (vs no T) **OUI**
 - Double blocage:
 - **T + L → importance probable du schéma**
 - **T + P peut-être (FDA)**
- La RCH est un marqueur de substitution imparfait
- Le modèle néoadjuvant de demain



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

- point positif: enregistrement accéléré (ex P + T)
- bémol: enregistrement conditionnel.

Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer

Tatiana M. Prowell, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

Extrapoler les leçons du traitement néo-adjuvant aux situations adjuvantes?

- Pour les traitements de chimiothérapie ?
- Pour les traitements ciblés (exemple anti-HER2)?
- La RCH est un marqueur de substitution imparfait
 - RCH et rechute: 10 à 15%
 - Non RCH et pas de rechute: environ 50%
 - Effet du traitement « testé » peut être différent sur la tumeur primaire et les micrométastases
- Le modèle néoadjuvant de demain

GeparQuinto

N= 1948

Objectif primaire: RCH

- T $\geq$ 2 cm

- HER2
neg.

- HR+ and
cN1 or
pN+ (SLN)
or
HR-

R
A
N
D

1:1

Arm A

Arm B

EC x 4



Docetaxel x 4

Bevacizumab x8

EC x 4



Docetaxel x 4

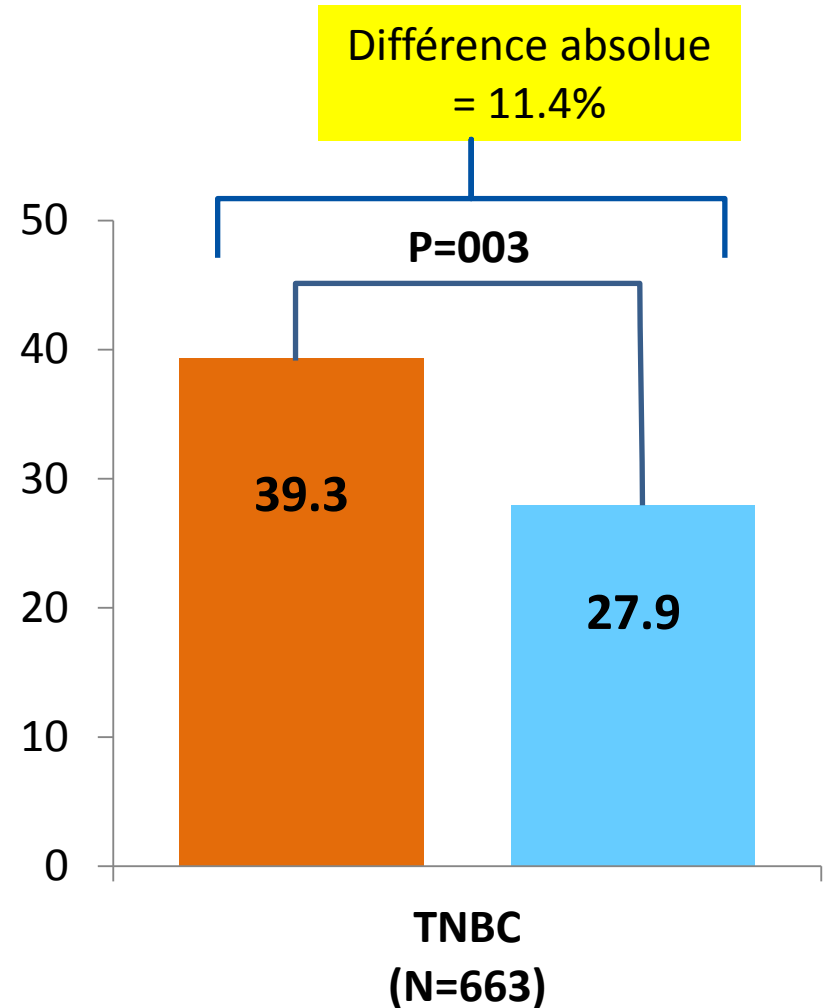
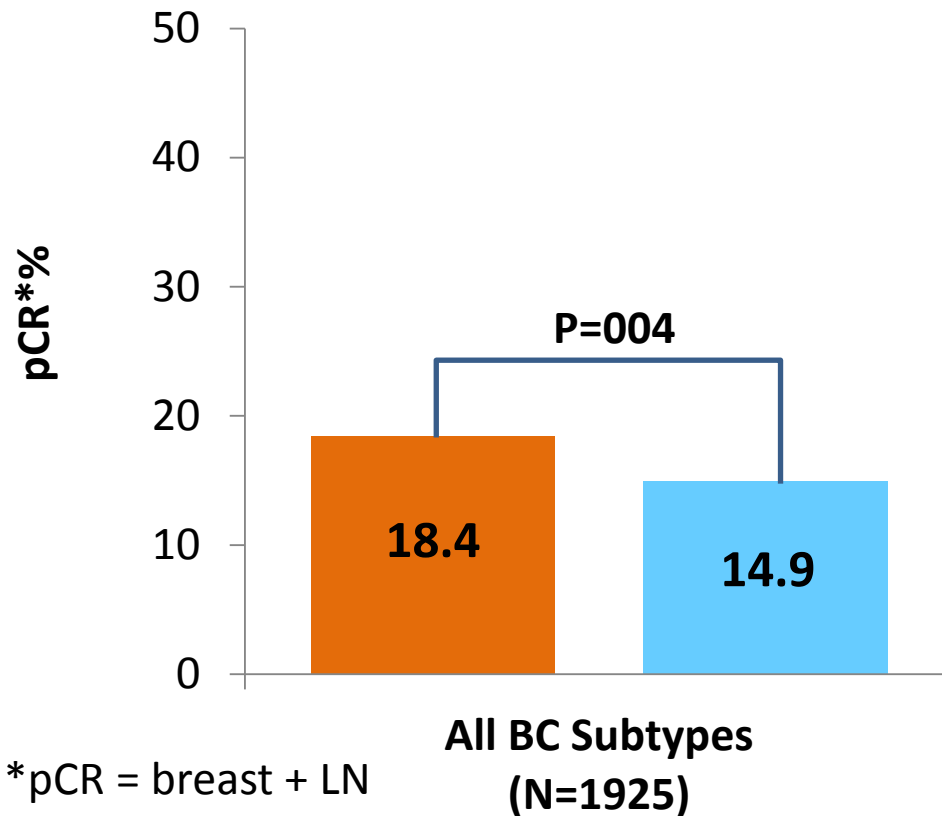
S
U
R
G
E
R
Y

EC: epirubicin, cyclophosphamide

- Post-operative radiotherapy
- Endocrine therapy according to local recommendations

Augmentation de la RCH dans le groupe “triple négatif”

■ EC-D+Bevacizumab ■ EC-D



Beatrice

N=2591

Objectif primaire = IDFS

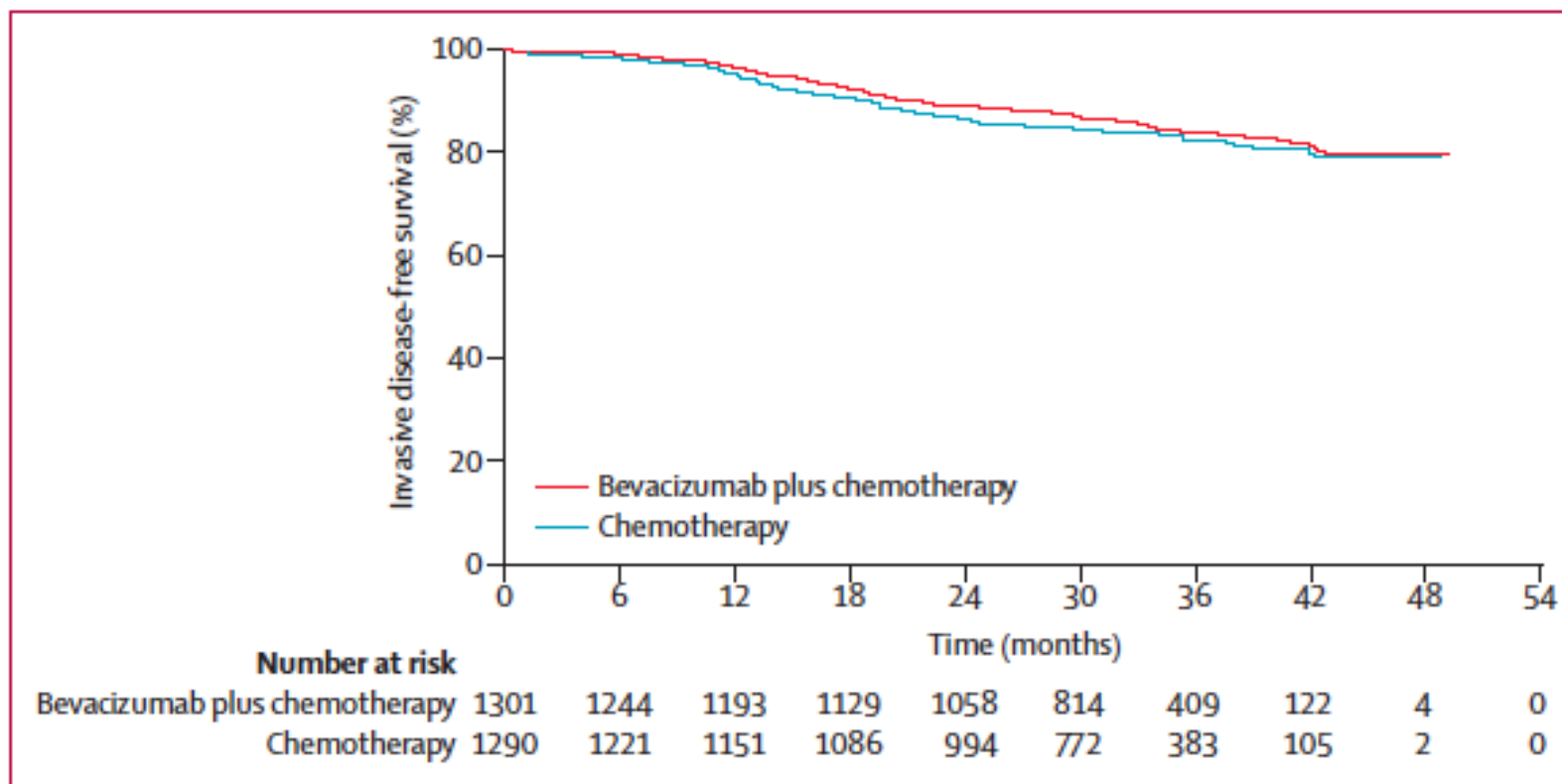


Figure 2: Invasive disease-free survival (intent-to-treat population)

Cameron et al Lancet Oncol 2013

Gepar5 et Beatrice

- Bevacizumab normalise la structure des neovaisseaux et potentialise l'action de la chimiothérapie concomitante

→ %RCH dans l'étude Gepar5

- Pas de néoangiogénèse des micrométastases < 2mm (modèles pré-cliniques):

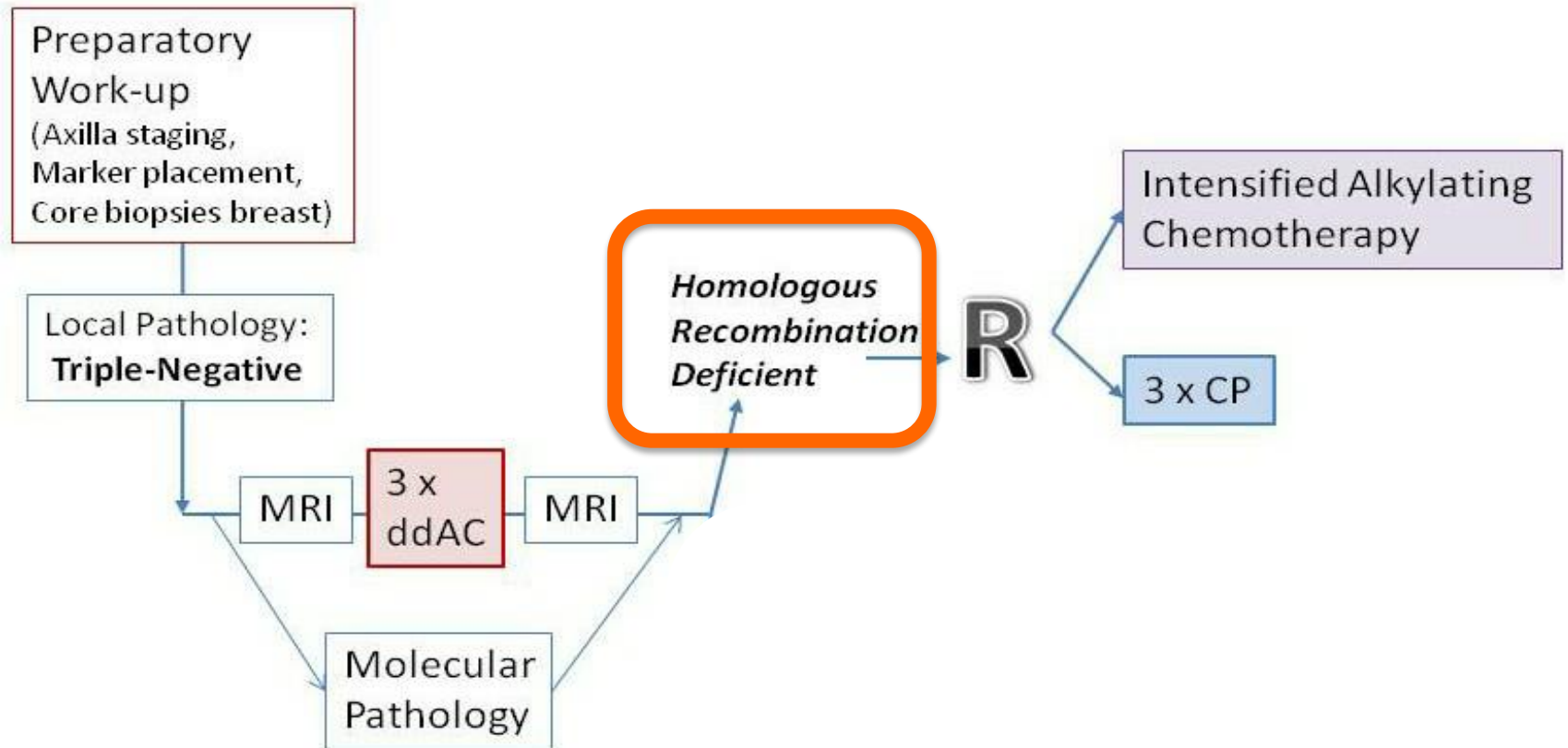
contre l'intérêt d'un ttt anti-angiogénique adjuvant?

→ SSE dans l'étude Beatrice

Extrapoler les leçons du traitement néo-adjuvant aux situations adjuvantes?

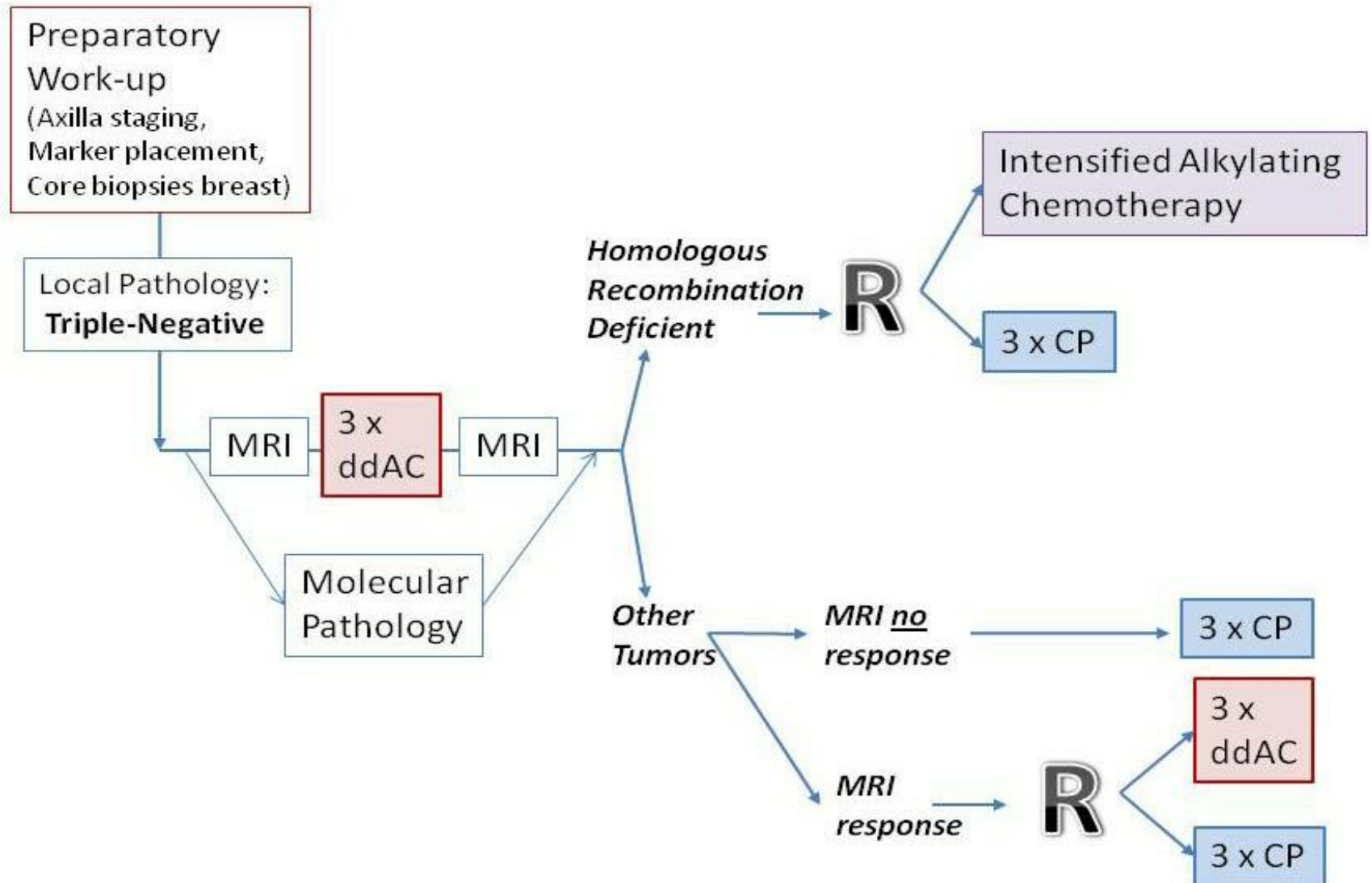
- Pour les traitements de chimiothérapie ?
- Pour les traitements ciblés (exemple anti-HER2)?
- La RCH est un marqueur de substitution imparfait
- Le modèle néoadjuvant de demain
 - Autres marqueurs de substitution
 - Imagerie fonctionnelle?
 - Groupes moléculaires mieux définis et traitement « original »

TNM study



- Inclusion: stage 2/3 triple negative BC
- Primary endpoint: pathologic response at surgery
- Current enrollment: 78 patients
- Required: 118 patients

TNM study



Conclusion

- « Extrapoler... »
 - Oui: quand le signal est fort (ex: herceptin)
 - Non: chimio A vs B; Bevacizumab...
 - Peut-être: double blocage anti-HER2 T + P
- Le modèle néoadjuvant a t'il un futur en recherche?
 - Les études néoadjuvantes (ou post-neo.) permettent d'offrir à des patientes à haut risque de rechute des traitements innovants.

Conclusion

- « Extrapoler... »
 - Oui: quand le signal est fort (ex: herceptin)
 - Non: chimio A vs B; Bevacizumab...
 - Peut-être: double blocage anti-HER2 T + P
- Le modèle néoadjuvant a t'il un futur en recherche ?
 - Les études néoadjuvantes (ou post-neo.) permettent d'offrir à des patientes à haut risque de rechute des traitements innovants.

Luminal A

Luminal B
(HER2-neg)

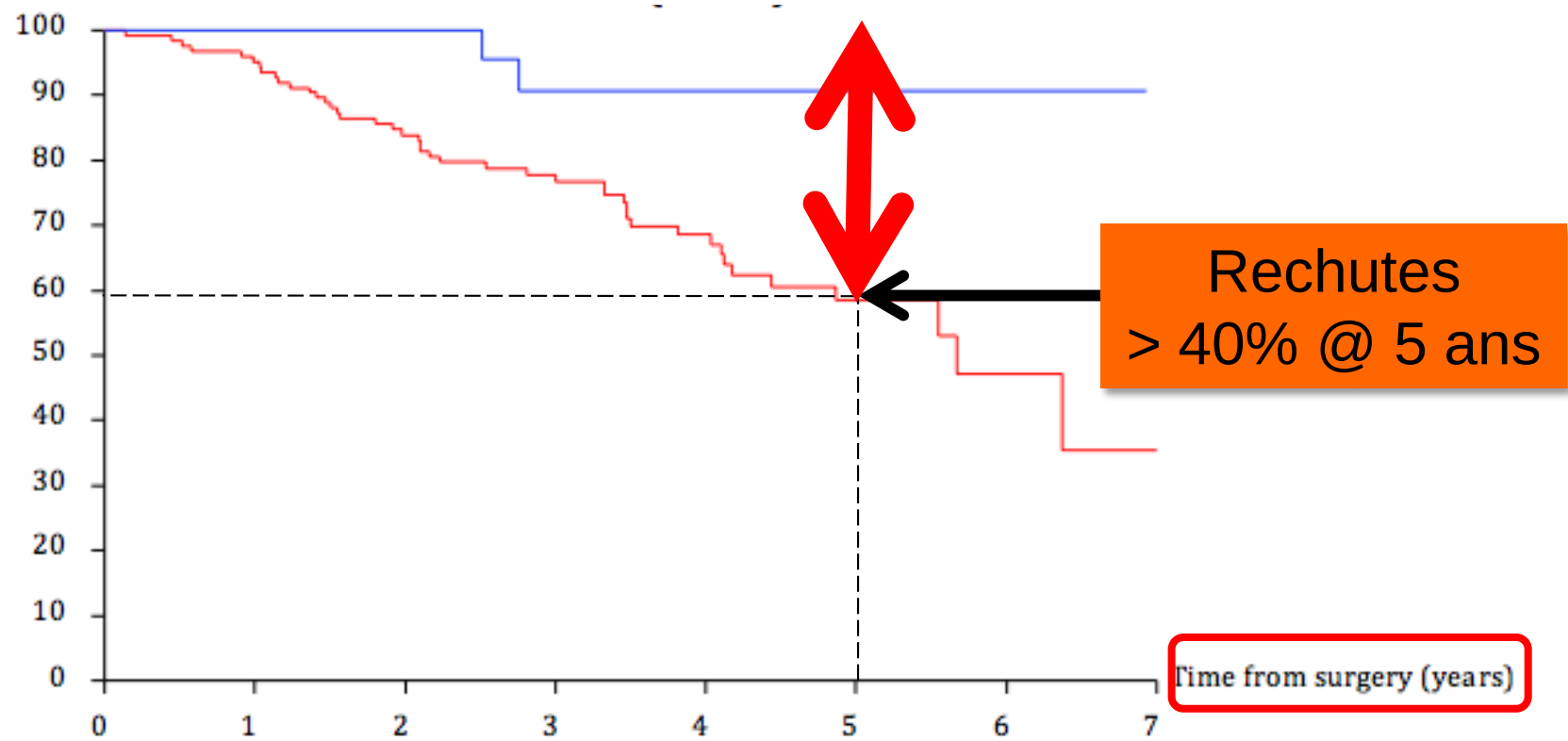
Luminal B
(HER2-pos)

HER2-
pos(non
lum.)

Triple neg.
(ductal)

Special
types

Etude EORTC 10994/BIG



0	N	Number of patients at risk;					
44	125	119	102	77	46	23	7
2	22	22	22	17	10	5	2

Quels
évènements?

RFS: invasive ipsilateral BC recurrence; invasive locoregional recurrence; distant recurrence; death from any cause
Median follow-up approx. 5 years from surgery

l'ergonomie doit construire
pour les progrès de demain!



