

UNICANCER



# Centre Jean Perrin

Centre de Lutte contre le Cancer d'Auvergne  
Clermont-Ferrand - France



## PROJETS D'ÉTUDES CLINIQUES DANS LE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF

RÉUNION ERTICA – 16 SEPTEMBRE 2014

Dr MARIE-ANGE MOURET-REYNIER





# **ESSAIS A PROMOTION DU CENTRE JEAN PERRIN**

# ESSAIS CLINIQUES METASTATIQUES

## A PROMOTION CJP (*en phase de recrutement*)

### CJP 4.1 – META1

Etude Pilote de Phase II évaluant l'Efficacité d'un Traitement par Cisplatine – Cyclophosphamide Métronomique Oral chez des Patientes Atteintes d'un Cancer du Sein Métastatique de Type Triple Négatif Résistant aux Anthracyclines et Taxanes

### CJP 4.2 – META2

Etude Pilote de Phase II évaluant l'Efficacité d'un Traitement par Cisplatine – Cyclophosphamide Métronomique Oral chez des Patientes atteintes d'un Cancer du Sein de Stade IV de type Triple Négatif présentant une Résistance Secondaire aux Anthracyclines et Taxanes

# DESIGN DES ETUDES

**S  
C  
R  
E  
E  
N  
I  
N  
G**

**CISPLATINE**

IV - 25 mg/m<sup>2</sup> J1-J2-J3

**CYCLOPHOSPHAMIDE**

*per os* - 50 mg/jour J1-J14

**ARRET  
7 JOURS**

**REPRISE  
J21**

J-7

## PREMEDICATIONS :

- ZOPHREN® 8 mg : IV de J1 à J3
- SOLUMEDROL® 60 mg: IV de J1 à J3
- EMEND® 125 mg J1 *per os* puis 80 mg de J2 à J3
- Hydratation obligatoire : 1,5 litre de NaCl 9‰ à passer en 6H

**AU MINIMUM 2 CYCLES DE TRAITEMENT  
EVALUATION RADIOLOGIQUE SELON LES CRITÈRES RECIST 1.1**

# DÉFINITION DE LA RÉSISTANCE A LA CHIMIOThERAPIE

META1

**NON REPONDEURS**

**RESISTANTS  
PRIMAIRES**

Rechute pendant la CT adjuvante  
ou  
moins de 12 mois après la fin du  
traitement adjuvant  
ou

Pas de réponse à une CT de première  
ligne métastatique

**REPONDEURS**

**RESISTANTS  
SECONDAIRES**

Rechute au delà de 12 mois après la fin du  
traitement adjuvant  
ou

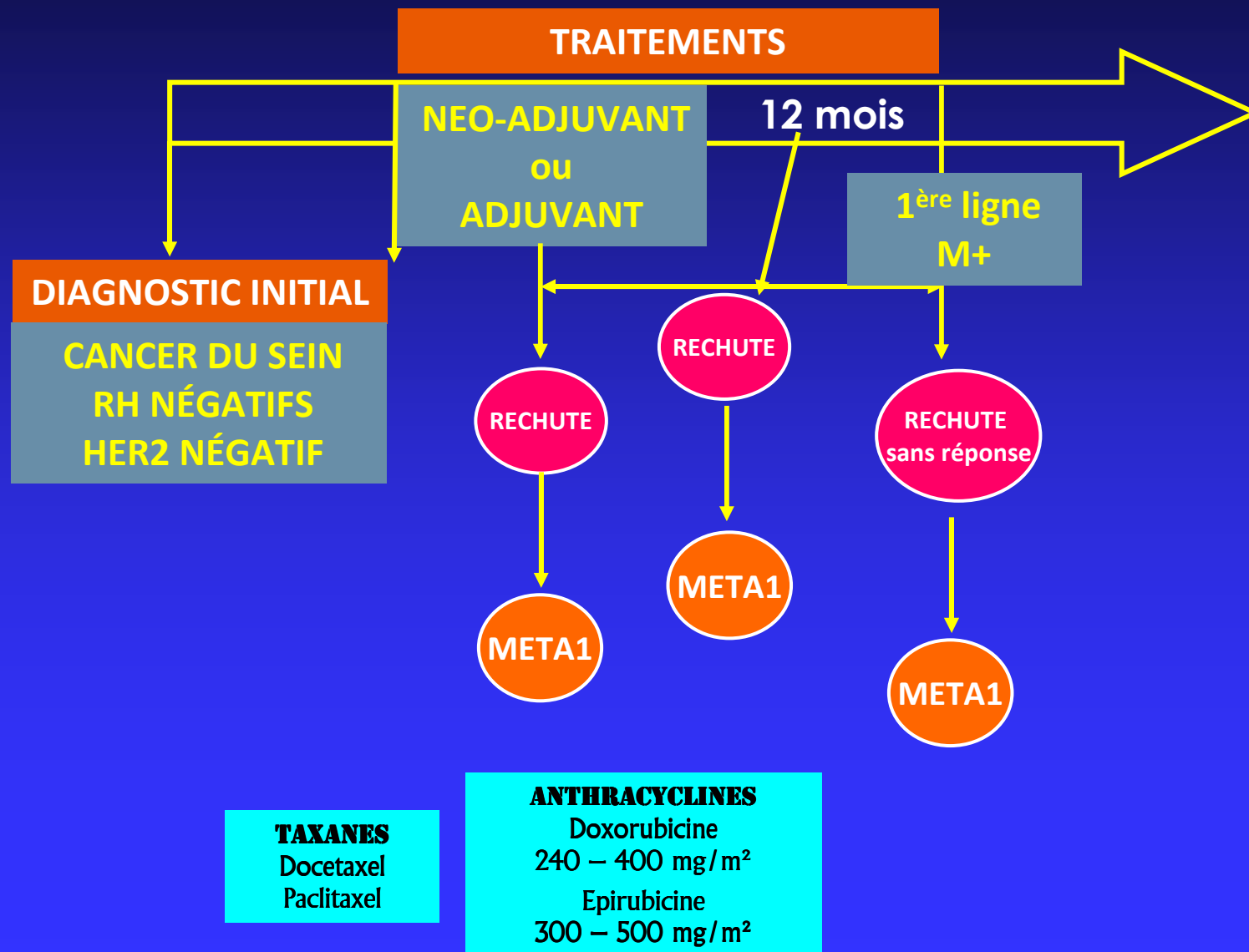
Rechute sous CT après une réponse initiale  
à une CT de première ligne métastatique

**SENSIBLES  
NON  
RESISTANTS**

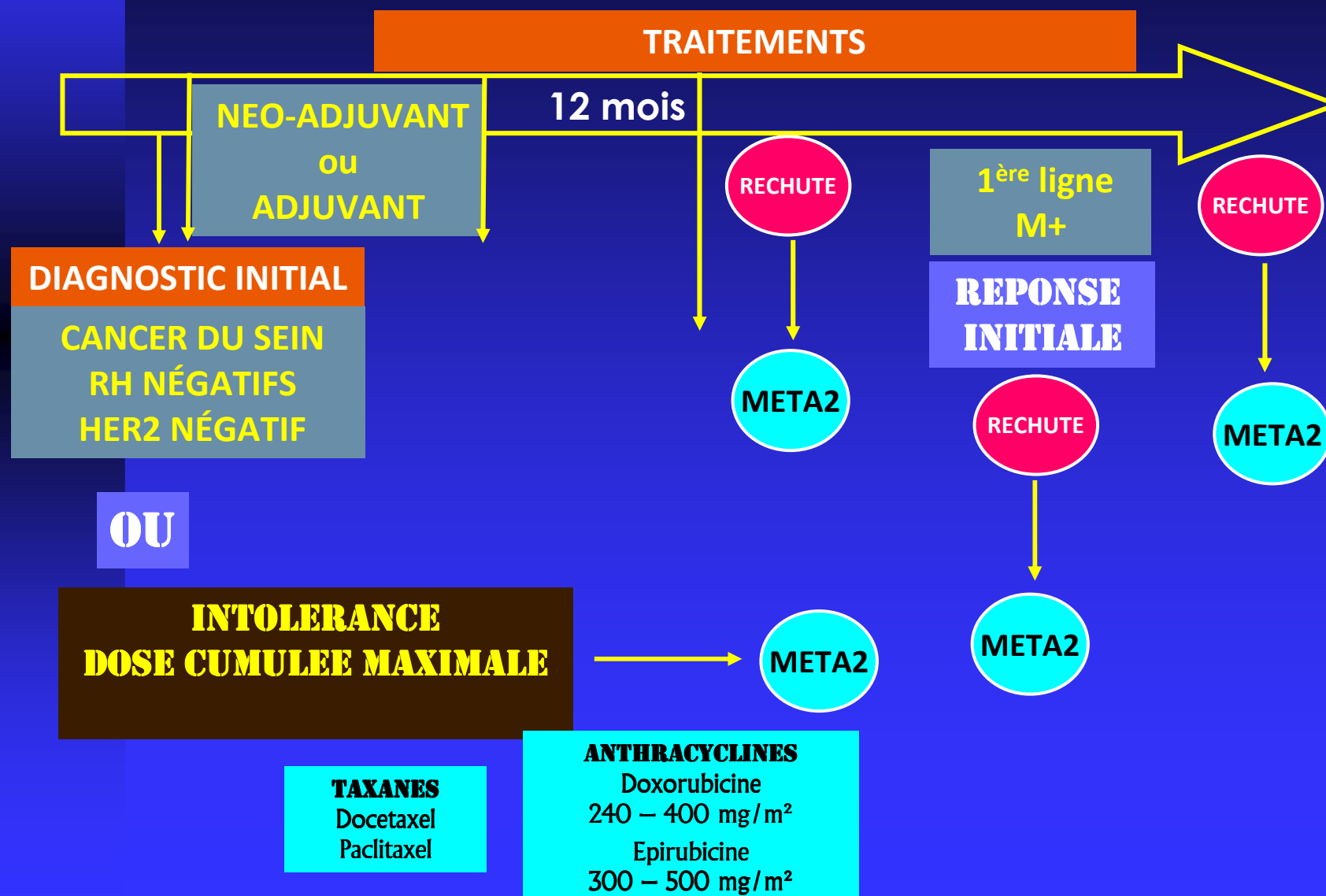
Rechute sous surveillance après réponse à  
une CT de première ligne métastatique.

META2

# CRITERES D'INCLUSION



# CRITERES D'INCLUSION



# OBJECTIFS

## ■ Primaire

- ◆ Evaluer les taux de réponse (Critères RECIST 1.1)

## ■ Secondaires

- ◆ Evaluer la survie sans progression d'un traitement à base de cisplatine/cyclophosphamide métronomique oral
- ◆ Evaluer le temps d'apparition de la réponse
- ◆ Déterminer le profil de tolérance de l'association cisplatine/cyclophosphamide métronomique oral
- ◆ Déterminer la survie globale
- ◆ Déterminer des facteurs prédictifs de réponse et/ou de résistance aux traitements



REPONSES EN FONCTION DE LA RESISTANCE

PRIMAIRE ou SECONDAIRE

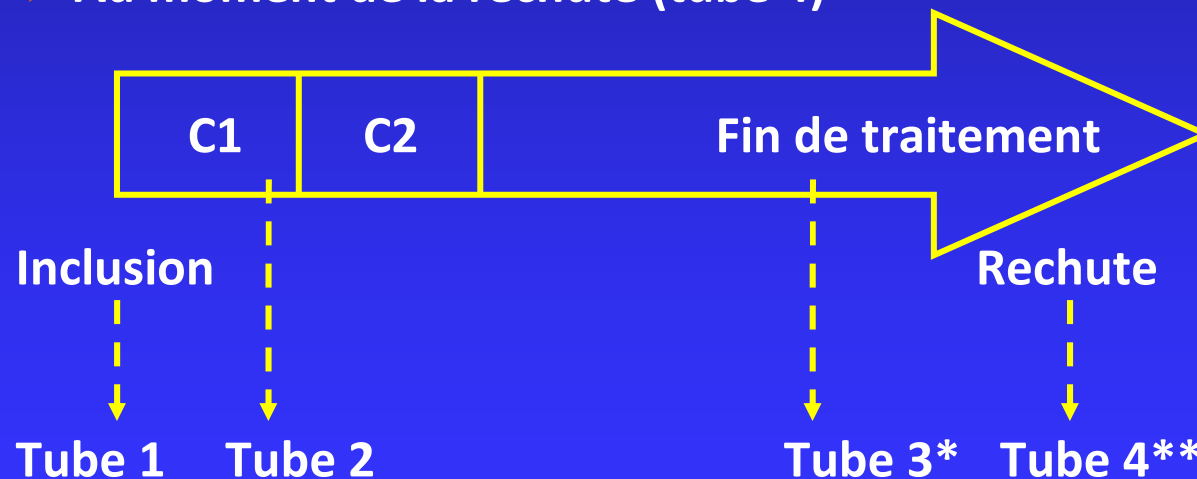


# CRITERES D'INCLUSION

- Age  $\geq 18$  ans,
- Performance status  $\leq 2$  (selon les critères de l'OMS),
- Patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique de stade IV de type triple négatif histologiquement confirmé,
- Maladie mesurable ou non mais évaluable sur le plan radiologique (RECIST 1.1),
- Récepteurs Hormonaux (Œstrogènes et/ou Progestérone) négatifs,
- HER-2 négatif :
  - ◆ Score 0 ou 1 en Immuno-histochimie (IHC),
  - ◆ FISH négatif si score IHC = 2,
- Patiente non préalablement traitée par sels de platine,
- Fonctions Hématologiques, Hépatiques & Rénales normales
- Patiente ayant signé le formulaire de consentement et de participation à l'étude,
- Patiente affiliée à un régime de Sécurité Sociale (loi du 9 Août 2004).

# ETUDES TRANSLATIONNELLES

- Détermination de biomarqueurs de réponse et/ou de résistance thérapeutique
  - ◆ 3 ou 4 prélèvements sanguins de 2,5 ml
    - A l'inclusion (tube 1) : avant le début de l'initiation du traitement
    - Avant la réalisation du 2ème cycle de traitement (tube 2)
    - Au moment de l'arrêt du traitement (tube 3)
    - Au moment de la rechute (tube 4)



*\*correspond à la rechute dans META1*

*\*\*uniquement pour les patientes sorties précocément pour toxicités dans META1*

# BIOMARQUEURS

PRELEVEMENT	TYPE DE MARQUEURS RECHERCHES		VOLUME	STOCKAGE
	META1	META2		
A l'inclusion (avant l'initiation du traitement)	Marqueurs de la <b>résistance primaire</b>	Marqueurs de la <b>résistance secondaire</b>		
Avant le C2	Marqueurs de <b>réponse</b> ou de <b>résistance précoce</b> aux traitements			
A la fin du traitement	Marqueurs de <b>résistance</b> aux traitements	Marqueurs de <b>réponse</b> aux traitements	2,5 ml	- 80°C
Au moment de la Rechute		Marqueurs de <b>rechute</b>		
Si traitement stoppé pour toxicités	Marqueurs de <b>toxicités</b> aux traitements			

# EVALUATIONS DES PATIENTES

## ■ TAUX DE REPONSE

- ◆ Clinique : tous les cycles de CT
- ◆ Imagerie Médicale (recist 1.1) – Relecture Centralisée CJP
  - SCANNER, SCINTIGRAPHIE OSSEUSE (IRM & TEP Scan si indiqué)
  - Au bout des 2 premiers cycles puis,
  - Tous les 3 cycles en cas de bonne tolérance

## ■ SURVIE SANS PROGRESSION

- ◆ Temps passé entre la date d'entrée dans l'étude et la date de progression – TTF (Time to Treatment Failure) attestée par la clinique et l'imagerie médicale

## ■ SUIVI JUSQU'AU DÉCÈS

- ◆ Tous les 2 mois pendant les 6 premiers mois après la dernière injection des produits à l'étude
- ◆ Tous les 3 mois jusqu'au décès

# CONSIDERATIONS STATISTIQUES

	META1		META2
	Malades Résistantes Primaires		Malades Résistantes Secondaires et Sensibles
Taux de Réponse	10 %	15 %	25 %
Intervalle de Confiance à 95 %	[2,5 – 25,5]	[3,2 – 26,8]	[10,7 – 39,3]
Taille de l'Echantillon	35 patientes / étude => taux observés significativement > 0		

- Taux de réponse observé dans les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique à base de cisplatine : 30 %
  - ◆ Population non spécifique
  - ◆ Différents types histologiques

# SITUATION ACTUELLE

	NOMBRE D'INCLUSION	DATE DE LA 1 <sup>ère</sup> INCLUSION	PERIODE DE RECRUTEMENT	DATES DE RECRUTEMENT
META1	4/35	02/10/2013	18 mois	Octobre 2013 à Avril 2015
META2	2/35	31/10/13	12 mois	Octobre 2013 à Octobre 2014*

*\*amendement en cours*

# AXE EGFR : 2 ESSAIS CLINIQUES NEOADJUVANTS A PROMOTION CJP *(Recrutement terminé)*

## TVA

Etude de phase II évaluant l'association de FEC 100 plus Vectibix® (panitumumab) suivi de Taxotère® (docetaxel) plus Vectibix® (panitumumab) en traitement **néoadjuvant** chez des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable RH et HER2 négatifs

## TENEO

Etude pilote de phase II évaluant l'association de Taxotère® (Docetaxel) et Erbitux® (Cetuximab) en traitement **NEOadjuvant** chez des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable et « triple négatif (RH et HER2 négatifs)

# AXE EGFR : 2 ESSAIS CLINIQUES NEOADJUVANTS A PROMOTION CJP *(Recrutement terminé)*

## TVA

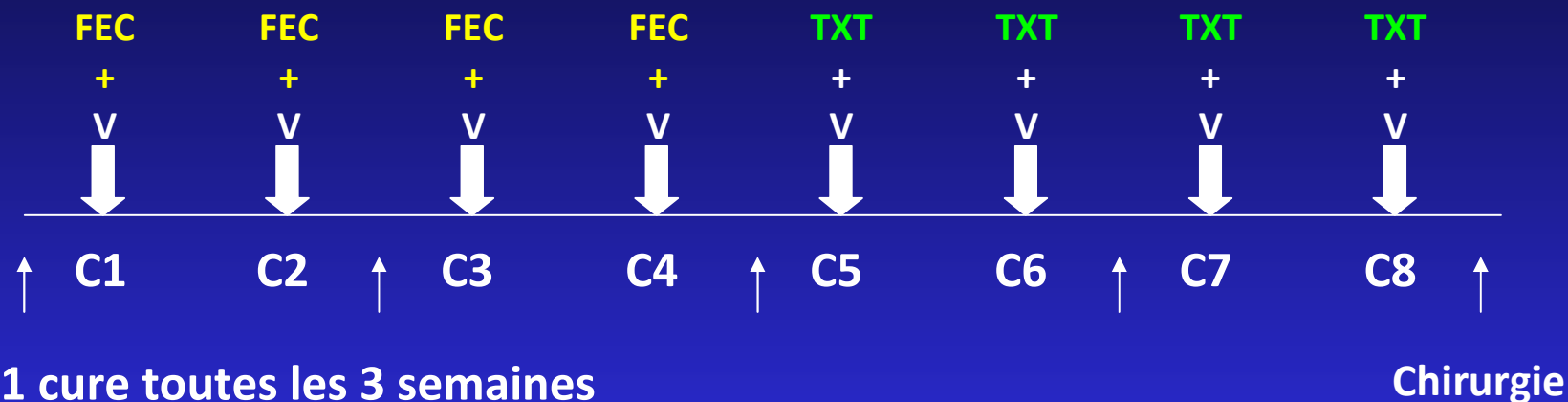
Etude de phase II évaluant l'association de FEC 100 plus Vectibix®  
(panitumumab) suivi de Taxotère® (docetaxel) plus Vectibix®  
(panitumumab) en traitement **néoadjuvant** chez des patientes  
atteintes d'un cancer du sein opérable RH et HER2 négatifs

## TENEO

Etude pilote de phase II évaluant l'association de Taxotère®  
(Docetaxel) et Erbitux® (Cetuximab) en traitement NEOadjuvant chez  
des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable et « triple



# DESIGN DE L'ETUDE TVA



1 cure toutes les 3 semaines

Evaluation clinique et radiologique toutes les 2 cures

**FEC** : 5-FU et Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>; Epirubicine: 100 mg/m<sup>2</sup>

V : Vectibix<sup>®</sup> 9 mg/kg

**TXT** : Taxotere<sup>®</sup> 100 mg/m<sup>2</sup>

Nombre de patients inclus : 63 patients

Décembre 2009 - Février 2011

11 centres en France

# OBJECTIFS

## ■ Primaire

- ◆ Evaluer le taux de réponse pathologique complète selon la classification de Chevallier

## ■ Secondaires

- ◆ Evaluer le taux de réponse pathologique complète selon la classification de Sataloff
- ◆ Evaluer le taux de réponse clinique, mammographique et échographique
- ◆ Evaluer la survie globale et sans rechute
- ◆ Evaluer la tolérance aux traitements

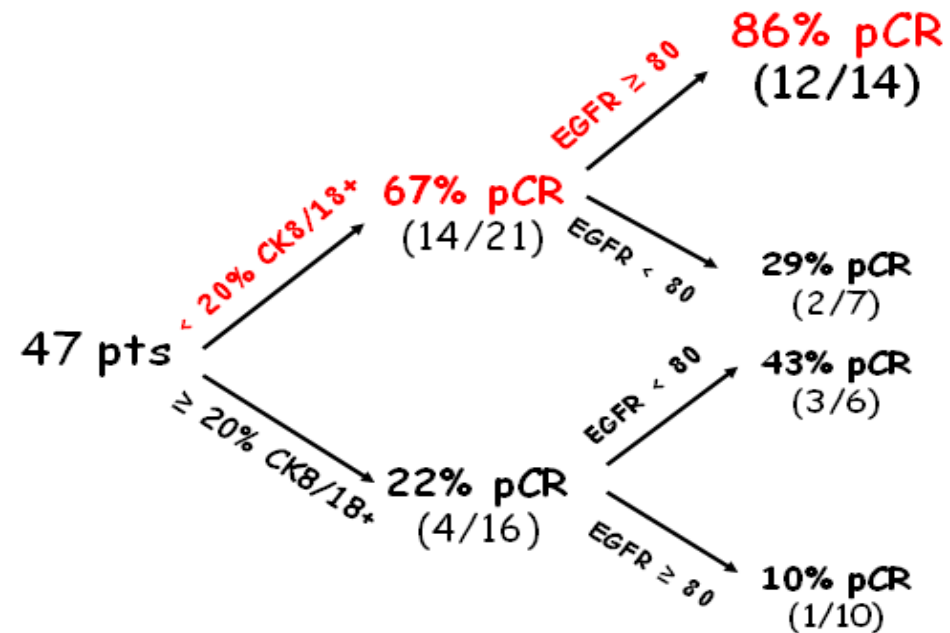
# ETUDES TRANSLATIONNELLES

- Recherche de facteurs prédictifs de la réponse aux traitements **avant** et **après** la chimiothérapie combinée au Vectibix®
  - ◆ Microbiopsies au TRU-CUT
    - 1 ou 2 carottes fixées en **paraffine** pour dosage par **IHC**
    - 2 ou 3 prélèvements **congelés** dans l'azote pour quantification par **RT-qPCR** et **biopuces**
  - ◆ Sur la pièce opératoire
    - 1 prélèvement fixé en **paraffine** pour dosage par **IHC**
    - 1 prélèvement **congelé** dans l'azote pour quantification par **RT-qPCR**
  - ◆ Prélèvements sanguins
    - 2 prélèvements pour analyse du **polymorphisme génétique** constitutionnel du domaine transmembranaire d'**EGFR**
    - 1 prélèvement pour analyse des statuts **BRCA1/BRCA2**

# RESULTATS

	Taux de Réponse Pathologique observé (%)	Nombre de Patientes
Sein	55.3 %	26 / 47
Sein et ganglions	46.8 %	22 / 47
<i>Classification de Chevallier</i>		
Réponse Complète (classes 1 et 2)	46.8 %	22 / 47
Réponse Incomplète (classes 3 et 4)	53.2 %	25 / 47
<i>Classification de Sataloff</i>		
Réponse Complète (TANA + TANB)	55.3 %	26 / 47
Réponse Incomplète	44.7 %	21 / 47

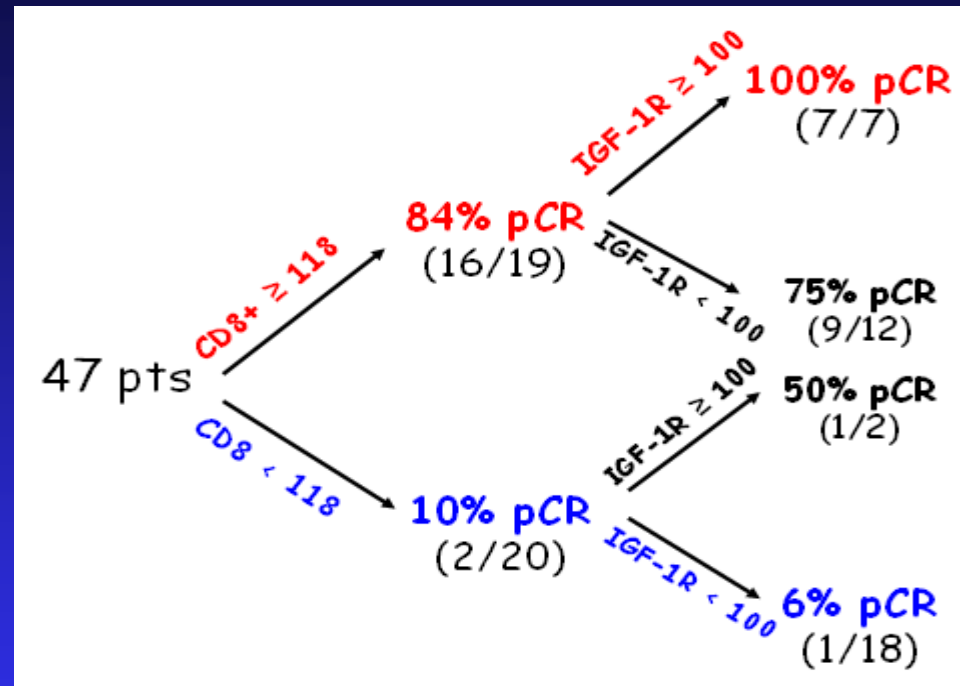
# RESULTATS



**pCR** was achieved in 86% of tumors with a minor cellular population expressing CK8/18 (<20%) and with EGFR histoscore ≥ 80

**P = 0.0002**

# RESULTATS



pCR was achieved in 100% of tumors with high density of CD8+ TIL  
and with IGF-1R histoscore  $\geq 100$

$$p = 0.00004$$

Interestingly, the tumors with low density of CD8+ TIL  
and with IGF-1R histoscore  $< 100$   
had a very small chance of complete regression

# RESULTATS

## Conclusion

This neoadjuvant therapeutic regimen which combined an anti-EGFR antibody (panitumumab) with sequential FEC100 (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) and docetaxel in this series of TNBC pts has achieved a pCR rate almost twice better (46.8%) than the actual standard polychemotherapy (20-25%).<sup>1</sup>

**WE HAVE REVEALED 2 GOOD RESPONDER BIOMARKER PROFILES :**

- 1) high EGFR, but low CK8/18 expression on tumor cells
- 2) high tumor IGF-1R and high number of CD8+ TIL within tumor microenvironment

**In non-responding patients  
Massive increase of HER-3 and IGFR expression...**

# **PUBLICATION**

**Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with an anthracycline/taxane based chemotherapy in operable triple negative breast cancer: Identification of biologically-defined signatures predicting treatment impact**

**J.M. Nabholz *et al*,  
Annals of Oncology 25: 1570-1577, 2014**



# AXE EGFR : 2 ESSAIS CLINIQUES NEOADJUVANTS A PROMOTION CJP *(Recrutement terminé)*

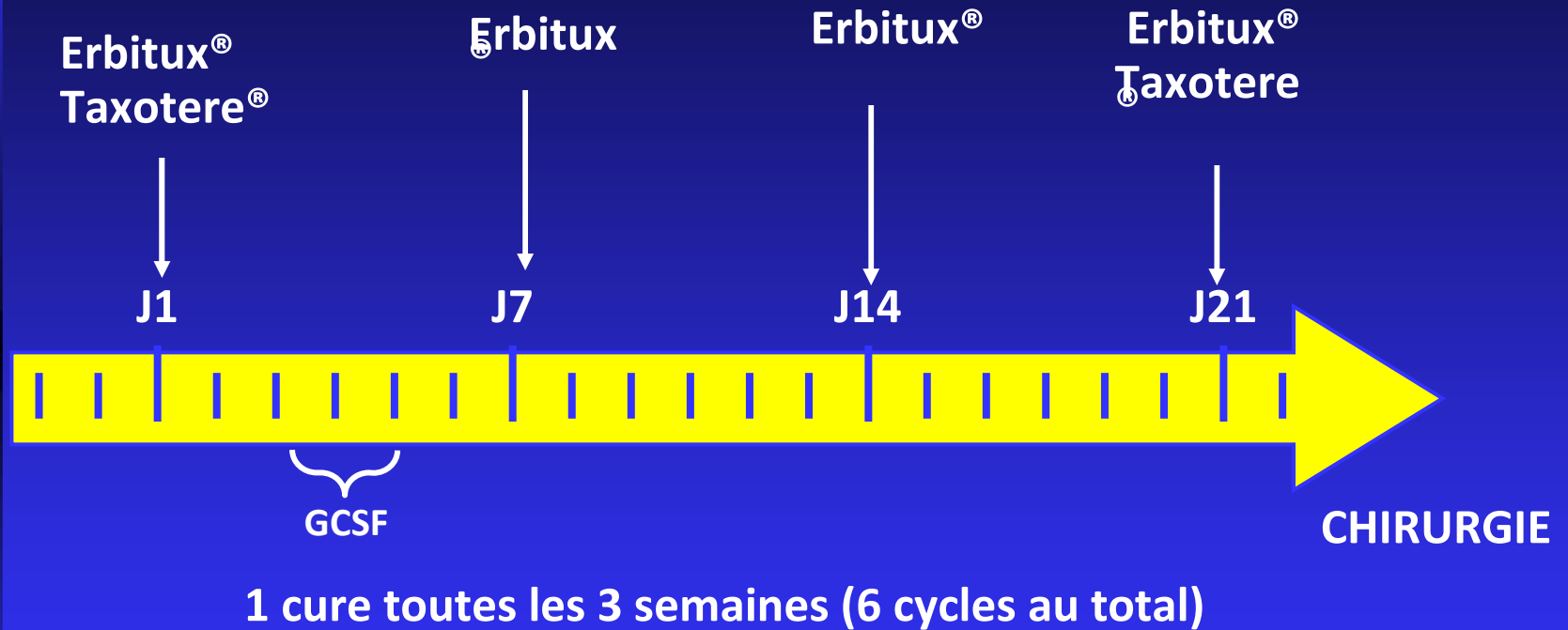
## TVA

Etude de phase II évaluant l'association de FEC 100 plus Vectibix® (panitumumab) suivi de Taxotère® (docetaxel) plus Vectibix® (panitumumab) en traitement néoadjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable RH et HER2 négatifs

## TENEO

Etude pilote de phase II évaluant l'association de Taxotère® (Docetaxel) et Erbitux® (Cetuximab) en traitement NEOadjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable et « triple négatif (RH et HER2 négatifs)

# DESIGN DE L'ETUDE TENEO



Nombre de patients inclus : 35 patients

# OBJECTIFS

## ■ Primaire

- ◆ Évaluer le taux de Réponse Histologique Complète selon la classification de Chevallier de l'association Taxotère®/Eribitux®

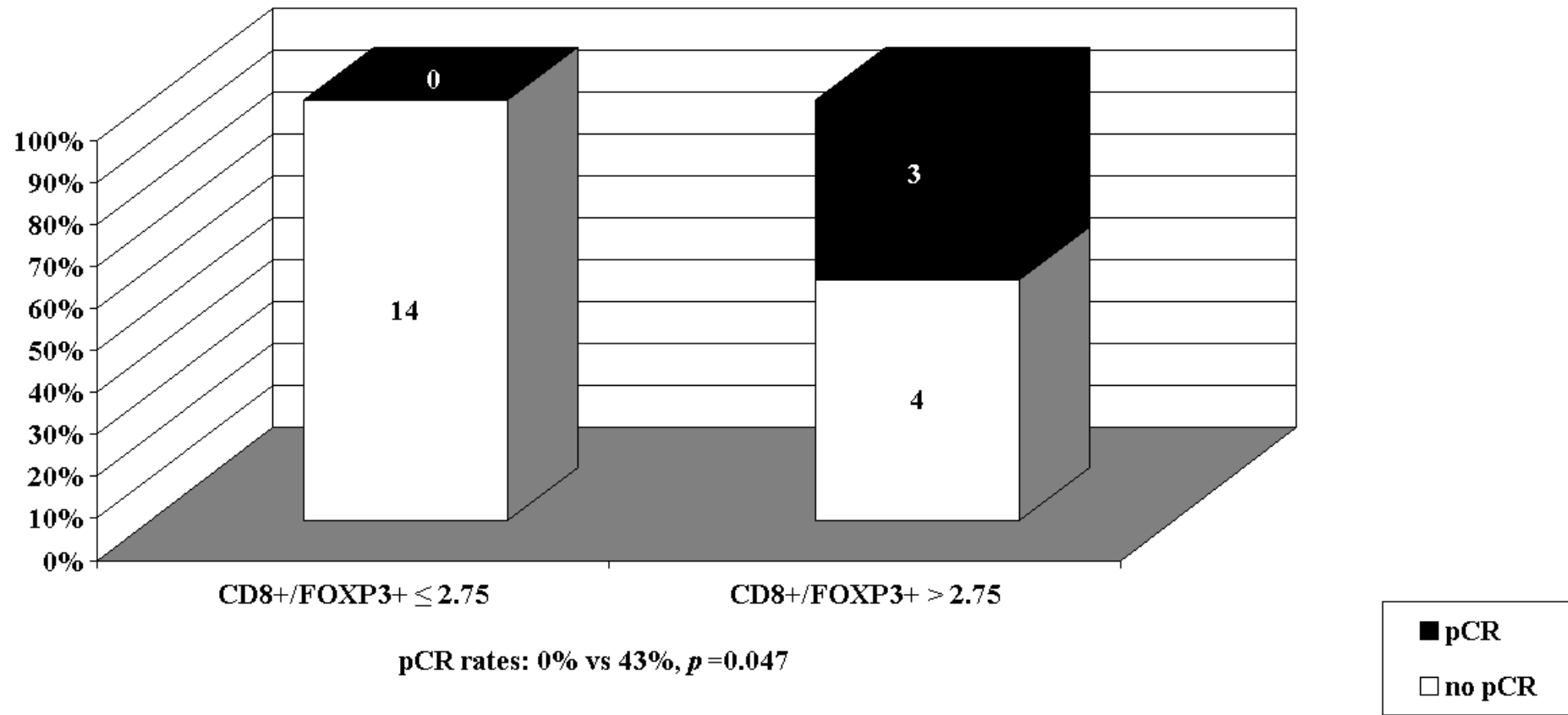
## ■ Secondaires

- ◆ Evaluer taux de réponse clinique, échographique et mammographique
- ◆ Evaluer le taux de conservation mammaire
- ◆ Evaluer la tolérance aux traitements.
- ◆ Déterminer la survie globale et sans rechute
- ◆ Recherche des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements

# RESULTATS

	Taux de Réponse Pathologique observé (%)	Nombre de Patientes
Sein	24.0 %	6 / 25
Sein et ganglions	24.0 %	19 / 25
<i>Classification de Chevallier</i>		
Réponse Complète (classes 1 et 2)	24.0 %	6 / 25
Réponse Incomplète (classes 3 et 4)	76.0 %	19 / 25
<i>Classification de Sataloff</i>		
Réponse Complète (TANA + TANB)	24.0 %	6 / 25
Réponse Incomplète	76.0 %	19 / 25

### CD8+/FOXP3+ tumor infiltrating lymphocytes and response according to Chevallier classification



# **PUBLICATION**

**Multicentric neoadjuvant pilot phase II study of  
cetuximab combined with docetaxel in operable  
triple negative breast cancer**

**J.M. Nabholz *et al*,  
International Journal of Cancer (soumis)**



# **ESSAIS A PROMOTION INDUSTRIELLE**

# ETUDES METASTATIQUES AVEC Nab- PACLITAXEL

*(Ouverture de l'essai courant 2014)*



MeP faite le  
02/06/14

Ouverture  
bloquée



## PHASES II et III METASTATIQUES

A phase 2/3, multicenter, open-label, randomized study investigating albumin-bound paclitaxel in combination with **gemcitabine** or **carboplatin**, compared with **gemcitabine/carboplatin** as **first-line treatment** in women with TNMBC

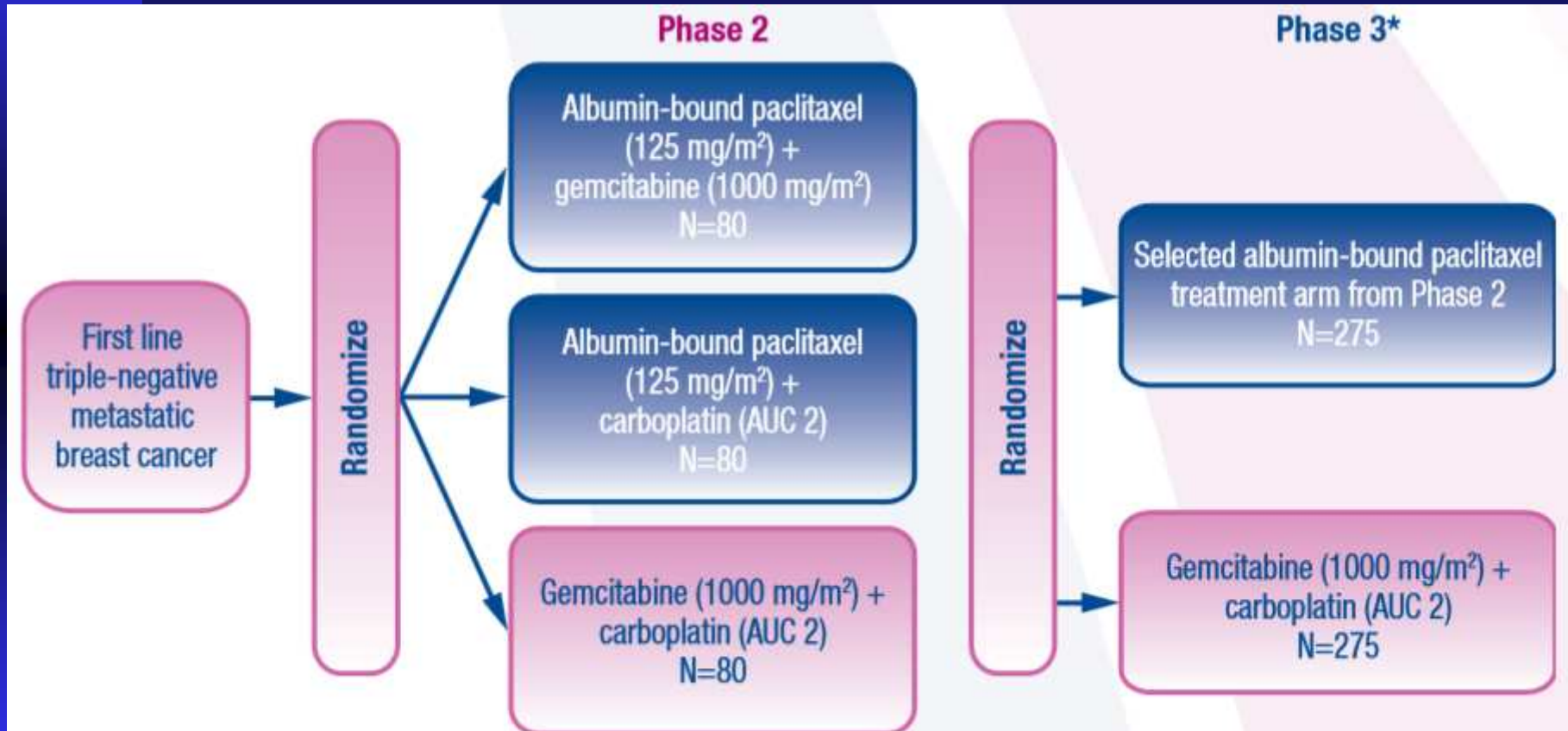
**790 women** are expected to participate in tnAcity

- **240** in **Phase 2**

- **550** in **Phase 3**

150 sites globally







# ENDPOINTS

## PHASE II

- Determine the **safety** and **efficacy** of an investigational regimen
- Evaluate the **benefit** and **risk profiles** of both **albumin-bound paclitaxel experimental arms** compared with **gemcitabine + carboplatin**
- Identify **which combination will be used in the Phase 3** portion of the study
- **Circulating tumor cells** and other potential **biomarkers** will be explored

## PHASE III

- The **selected** albumin-bound paclitaxel investigational regimen will be **compared with gemcitabine + carboplatin**
- Evaluate **molecular profiles** and identify potential **predictive markers** of clinical response

# ETUDE NEOADJUVANTE AVEC ANTI-PARP (Ouverture de l'essai courant 2014)

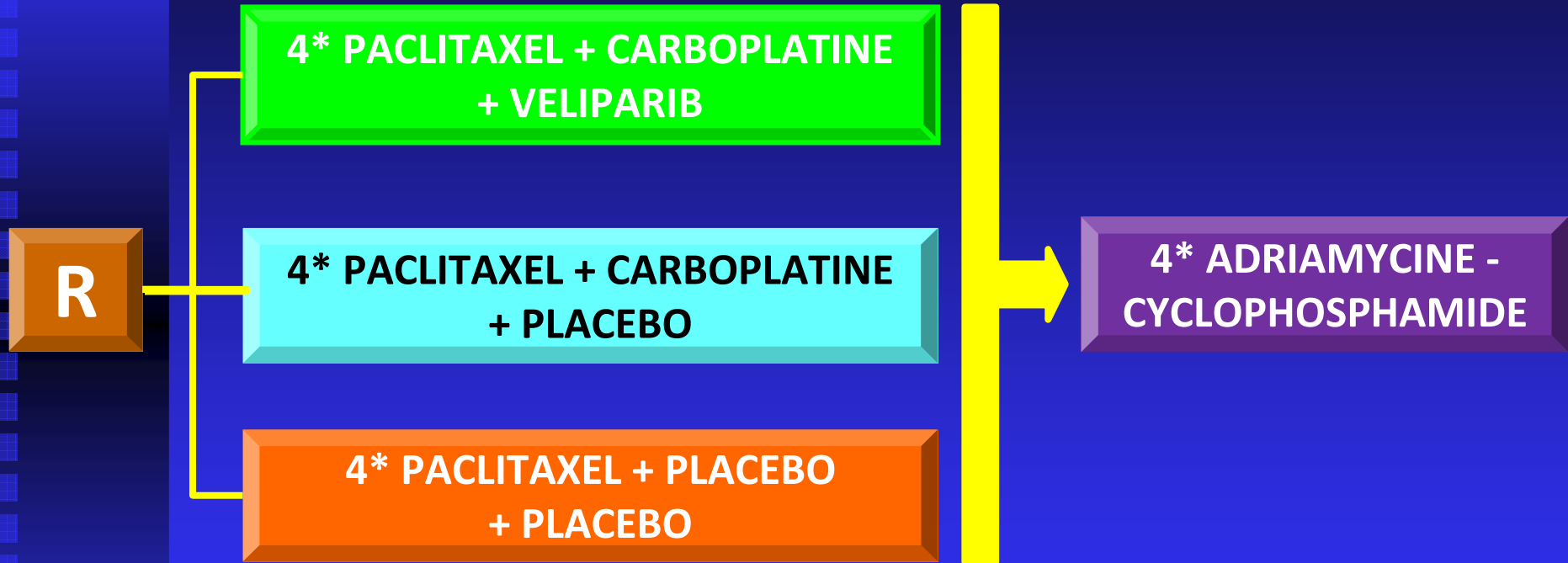


## PHASE III NEO-ADJUVANTE

A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of the **Addition of Veliparib Plus Carboplatin** Versus the Addition of **Carboplatin to Standard Neoadjuvant Chemotherapy** Versus **Standard Neoadjuvant Chemotherapy** in Subjects With **Early Stage** Triple Negative Breast Cancer (TNBC)

**624 women** are expected to participate

# DESIGN DE L'ETUDE



**Objectif 1<sup>aire</sup> : pCR selon la classification de Symmans**