

Cancer du sein métastatique HER2-positif

Bénéfice en termes d'OS avec le trastuzumab-
emtansine à partir de la 2^e ligne de traitement

Au cours des dernières années, de stratégies thérapeutiques ciblées ont permis d'améliorer de manière significative la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) lors de cancer du sein métastatique (CSm) HER2-positif (1, 2, 5, 6).

Kadcyla® (trastuzumab-emtansine) est un conjugué anticorps-principe actif qui interagit avec le récepteur HER2 surexprimé sur les cellules tumorales et inhibe ainsi leur prolifération. Une fois que le principe actif pénètre dans la cellule, la composante emtansine se lie aux microtubules et déclenche le processus d'apoptose (3). La composante chimiothérapeutique DM1 a ainsi une action locale, ce qui contribue à la tolérance au traitement (3). En Suisse, le trastuzumab-emtansine est homologué depuis mai 2013 (4).

EMILIA: trastuzumab-emtansine en traitement de deuxième ligne vs lapatinib/capécitabine

Dans l'étude d'homologation de phase III EMILIA (991 patientes), une prolongation significative de la PFS médiane (9.6 vs 6.4 mois; HR: 0.65; $p < 0.0001$) a été observée chez des patientes recevant le trastuzumab-emtansine par rapport à l'association lapatinib/capécitabine après traitement préalable par le trastuzumab et un taxane (randomisation selon un ratio 1:1) (2). L'analyse finale a également montré une nette amélioration de l'OS médiane, celle-ci atteignant 29.9 mois dans le groupe sous trastuzumab-emtansine (vs 25.9 mois; HR: 0.75; $p = 0.0003$) (5). En outre, le trastuzumab-emtansine a présenté un bon profil d'innocuité, comparable aux résultats précédents (5).

TH3RESA: trastuzumab-emtansine vs traitement choisi par le médecin chez des patientes ayant déjà reçu plusieurs traitements

Dans l'étude de phase III TH3RESA 602 patientes ayant reçu au moins deux traitements préalables contre leur CSm ont été randomisées selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit le trastuzumab-emtansine, soit un traitement choisi par le médecin investigateur (TPC, treatment of physician's choice). Des données publiées dès 2014 ont montré que le

trastuzumab-emtansine permettait de pratiquement doubler la PFS médiane par rapport au TPC (6.2 vs 3.3 mois; HR: 0.528; $p < 0.0001$) (1). Après un suivi médian de 30.5 mois, une prolongation significative de l'OS médiane, de 6.9 mois, a été observée avec le trastuzumab-emtansine malgré la possibilité de permutation (22.7 vs 15.8 mois; HR: 0.68; $p = 0.0007$) (6). Le bénéfice en termes d'OS constaté avec le trastuzumab-emtansine était indépendant de l'âge, du statut des récepteurs hormonaux, du nombre de traitements antérieurs et de l'atteinte viscérale. De plus, moins d'effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus sous trastuzumab-emtansine par rapport au TPC (40.0% vs 47.3%) (6).

Les données présentées par Dzimitrowicz et coll. lors du congrès 2016 de l'ASCO viennent de confirmer l'efficacité du trastuzumab-emtansine chez des patientes préalablement traitées par une chimiothérapie, le trastuzumab et Perjeta® (pertuzumab) (7). L'étude a inclus 82 patientes, parmi lesquelles 52 % ont reçu le trastuzumab-emtansine en deuxième ou troisième ligne. Les données de 78 patientes ont pu être utilisées pour l'analyse d'efficacité. 96.3 % des patientes avaient reçu au préalable un traitement par trastuzumab/pertuzumab, généralement en association avec des taxanes (87.8 %). Au début du traitement par le trastuzumab-emtansine, 81.6 % des patientes présentaient une à trois métastases (64.6 % : métastases osseuses; 46.3 % : métastases pulmonaires; 40.2 % : métastases hépatiques; 59.8 % : métastases des tissus mous; 28.0 % : métastases cérébrales). Le taux de durée prolongée du traitement (PDT – prolonged duration on therapy, trastuzumab-emtansine ≥ 6 mois) a été de 30.8 % et la réponse tumorale (TR – tumor response) de 17.9 %. Le trastuzumab-emtansine en deuxième ligne a permis d'améliorer la PDT et la TR par rapport aux lignes ultérieures. Dans cette étude, les patientes ayant un statut RE/RT-positif ont sem-

Conclusion

Les données finales des deux études EMILIA et TH3RESA confortent la place du trastuzumab-emtansine en traitement de deuxième ligne lors de CSm HER2-positif après un traitement préalable par le trastuzumab et un taxane (2, 5). De même, chez des patientes ayant déjà été lourdement traitées, le trastuzumab-emtansine s'est révélé un traitement efficace entraînant une amélioration significative de l'OS (1, 6). Les données présentées au congrès de l'ASCO confirment pour la première fois l'efficacité du trastuzumab-emtansine chez des patientes préalablement traitées selon le standard actuel par trastuzumab/pertuzumab/chimiothérapie (7). Depuis 2014, les directives internationales (ASCO, ESO-ESMO, AGO) recommandent fortement le trastuzumab-emtansine à partir de la deuxième ligne (8–10).

blé généralement mieux répondre au trastuzumab-emtansine que celles ayant un statut RE/RT-négatif. Seules 10 % des patientes ont arrêté l'étude à cause d'effets indésirables (7).

Références:

1. Krop IE, et al. (2014) Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15(7):689-699.
2. Verma S, et al. (2012) Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 367(19):1783-1791.
3. Wong DJL, Hurvitz SA (2014) Recent advances in the development of anti-HER2 antibodies and antibody-drug conjugates. *Annals of Translational Medicine* 2(12).
4. www.swissmedicinfo.ch.
5. Diéras V, et al. (2016) Abstract P4-14-01: Trastuzumab emtansine improves overall survival versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer: Final results from the phase 3 EMILIA study. *Cancer Research* 76(4 Supplement):P4-14-01-P14-14-01.
6. Wildiers H, et al. (2015) Trastuzumab emtansine improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. *San Antonio Breast Cancer Symposium oral presentation S5-05*.
7. Dzimitrowicz H, et al. (2016) T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. *Journal of Clinical Oncology* 34 (suppl; abstr 585).
8. Giordano SH, et al. (2014) Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 32(19):2078-2099.
9. Cardoso F, et al. (2014) ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of Oncology*.
10. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer (2015). *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V.*

Kadcyla® (trastuzumab-emtansine), conjugué anticorps-principe actif composé d'un anticorps monoclonal humanisé relié de façon covalente au DM1 grâce à un agent de liaison thioéther [MCC] stable. **Indication:** Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif inopérable, localement avancé ou métastatique qui ont été préalablement traités par le trastuzumab et un taxane. **Posologie:** Perfusions toutes les 3 semaines. **Dose initiale:** 3,6 mg/kg, en perfusion intraveineuse pendant 90 minutes. Si la perfusion initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Il est recommandé de poursuivre le traitement par Kadcyla jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. **Administration:** En vue d'éviter les erreurs de traitement, il est impératif de vérifier les étiquettes des flacons afin de garantir que le médicament préparé et administré est bien Kadcyla (trastuzumab-emtansine) et non le trastuzumab. Préparation de la solution pour perfusion par dilution du volume calculé de Kadcyla reconstitué dans 250 ml de soluté de chlorure de sodium à 0,9%. Kadcyla ne doit pas être dilué dans une solution de glucose (5%). Kadcyla ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Un filtre en polyéthylène sulfoné (PES) de 0,22 µm ou 0,2 µm doit être utilisé pour l'administration et le site de perfusion doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infiltration sous-cutanée éventuelle (extravasation). **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition. **Précautions:** Le traitement par Kadcyla ne doit être instauré que sous le contrôle d'un membre du personnel médical ayant l'expérience de la prise en charge des patients cancéreux. Le produit doit être administré en perfusion intraveineuse et non en bolus. La prise en charge d'effets indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt définitif du traitement par Kadcyla. Après une réduction posologique, la dose de Kadcyla ne devra pas être de nouveau augmentée. **Effets indésirables:** Réactions dues à la perfusion: bouffées de chaleur avec rougeurs au visage, frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension, respiration haletante ou sifflante, bronchospasme et tachycardie. Autres effets indésirables: pneumopathie interstitielle (ILD), y compris pneumonie, hépatotoxicité (augmentation des transaminases et hausse du taux de phosphatase alcaline dans le sang), dysfonctionnement ventriculaire gauche. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants: infections des voies urinaires, thrombopénie, anémie, hypokaliémie, augmentation des transaminases, insomnie, céphalées, neuropathie périphérique, vertiges, saignements, épistaxis, toux, dyspnée, nausées, constipation, vomissements, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, stomatite, éruption cutanée, douleurs de l'appareil locomoteur, arthralgie, myalgie, fatigue, asthénie. **Présentation:** Flacons à 100 mg et à 160 mg. Liste A. **Admis par les caisses-maladie (L).** Pour toute information supplémentaire veuillez consulter l'information professionnelle sur le site www.swissmedicinfo.ch. Situation: Mai 2016.

Signalisation renforcée concernant l'innocuité lors de grossesses avec exposition potentielle à Kadcyla® (trastuzumab-emtansine)

- Si une grossesse débute au cours d'un traitement par Kadcyla ou dans les 7 mois suivant l'administration de la dernière dose de Kadcyla, veuillez signaler immédiatement la grossesse au service de pharmacovigilance de Roche Pharma (Suisse) SA par téléphone au 061 715 43 45 ou par courriel à switzerland.ds@roche.com.
- Des informations supplémentaires seront demandées au cours d'une grossesse avec exposition à Kadcyla et de la première année du nourrisson. Elles permettront à Roche de mieux comprendre la sécurité d'emploi de Kadcyla et de fournir des informations pertinentes aux autorités sanitaires, aux prestataires de soin et aux patientes.

MENTION LÉGALES

Compte rendu: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de Roche Pharma (Suisse) SA, Reinach

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach

Cas du Dr Luciano Wannesson, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana

Cancer du sein HER2-positif avec métastases osseuses: traitement des récurrences pendant 8 ans*

Profil de la patiente	
Age	84 ans (née en 1932)
Diagnostic	– Diagnostic initial: carcinome canalaire au sein gauche, cT2 cN2 MO, RE: 50%, PR <5%, HER2-positif – Récidive: métastases osseuses 2 ans après la fin du traitement adjuvant, RE: 10%, PR-négatif, Ki-67: 10%, HER2-positif
Traitement	– Hormonothérapie par le létrozole et radiothérapie – 1 ^{re} ligne: trastuzumab**/vinorelbine – Trastuzumab**/létrozole – 2 ^e ligne: trastuzumab**/taxol – Trastuzumab**/fulvestrant – 3 ^e ligne: lapatinib/capecitabine – 4 ^e ligne: trastuzumab-emtansine
Réponse	– Progression après le létrozole et la radiothérapie – Trastuzumab/vinorelbine: réponse complète initiale – Trastuzumab/létrozole: interruption du létrozole à cause de douleurs articulaires – Trastuzumab/taxol: bonne réponse initiale – Traitement d'entretien par l'association trastuzumab/fulvestrant: stabilisation initiale de la maladie, progression après 1,5 an – Trastuzumab-emtansine: stabilisation initiale de la maladie, signes de progression 3 ans après l'instauration du traitement



Dr Luciano Wannesson

Contexte: Après la découverte d'un nodule dans le sein gauche, la patiente ménopausée a été diagnostiquée en 2001 avec un carcinome canalaire invasif HER2-positif et RH-positif (statut positif des récepteurs hormonaux) (cT2 cN2 RE: 50% PR <5% HER2+). Après une chimiothérapie néoadjuvante, la patiente a subi une mastectomie gauche incluant un curage ganglionnaire, puis a reçu une hormonothérapie ad-

juvante par le tamoxifène (jusqu'en 2006). En 2008, une récurrence dans le sein gauche avec métastases osseuses dans la région ischiatique gauche au niveau de la troisième côte et du sternum ainsi que de nombreuses petites métastases au niveau de la colonne lombaire ont été découvertes.

Traitement: Une hormonothérapie par le létrozole a été instaurée (2008–2009), complétée par une ra-

diothérapie. Le traitement suivant par l'association trastuzumab/vinorelbine a entraîné une réponse métabolique complète et le trastuzumab a été poursuivi en monothérapie. Une nouvelle hormonothérapie par le létrozole a dû être arrêtée en raison de fortes douleurs articulaires. Après trois cycles de trastuzumab/paclitaxel, la tomographie par émission de positons (TEP) a mis en évidence une rémission complète (2010). Le traitement par le trastuzumab a été poursuivi en traitement d'entretien avec le fulvestrant. Après quatre mois, une progression de la maladie au niveau des os et du foie a imposé un changement de traitement en faveur de l'association lapatinib/capecitabine. Sept mois plus tard, une nouvelle progression a été constatée, suite à quoi un traitement par le trastuzumab-emtansine a été instauré en mai 2013. En décembre 2014, la patiente a subi une ablation par laparoscopie de la vésicule biliaire et du 5^e segment hépatique et le traitement par le trastuzumab-emtansine a été poursuivi. En février 2015, la TEP a montré une stabilisation de la maladie et le traitement par le trastuzumab-emtansine a été poursuivi.

Évolution: La thérapie a eu un bon effet, en particulier, les métastases cérébrales régressaient.

Situation actuelle: Une progression de la maladie a été constatée en avril 2016. Une radiothérapie locale est prévue et aucune décision n'a encore été prise quant à la poursuite du traitement par le trastuzumab-emtansine.

Commentaire: La patiente a présenté une bonne réponse aux traitements par le trastuzumab et le trastuzumab-emtansine. Le statut HER2-positif a persisté après 6 ans de traitements ciblés contre le HER2. Une progression de la maladie n'est survenue qu'après presque trois ans de traitement par le trastuzumab-emtansine.

* La responsabilité de ce cas incombe au spécialiste.

** Le trastuzumab est indiqué en Suisse dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2:

- en monothérapie chez des patients ayant préalablement reçu une ou plusieurs chimiothérapies pour leur maladie métastatique;
- en association avec un taxane chez des patients qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique; en association avec des inhibiteurs de l'aromatase chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH-positif n'ayant pas reçu de chimiothérapie préalable pour leur CSm.

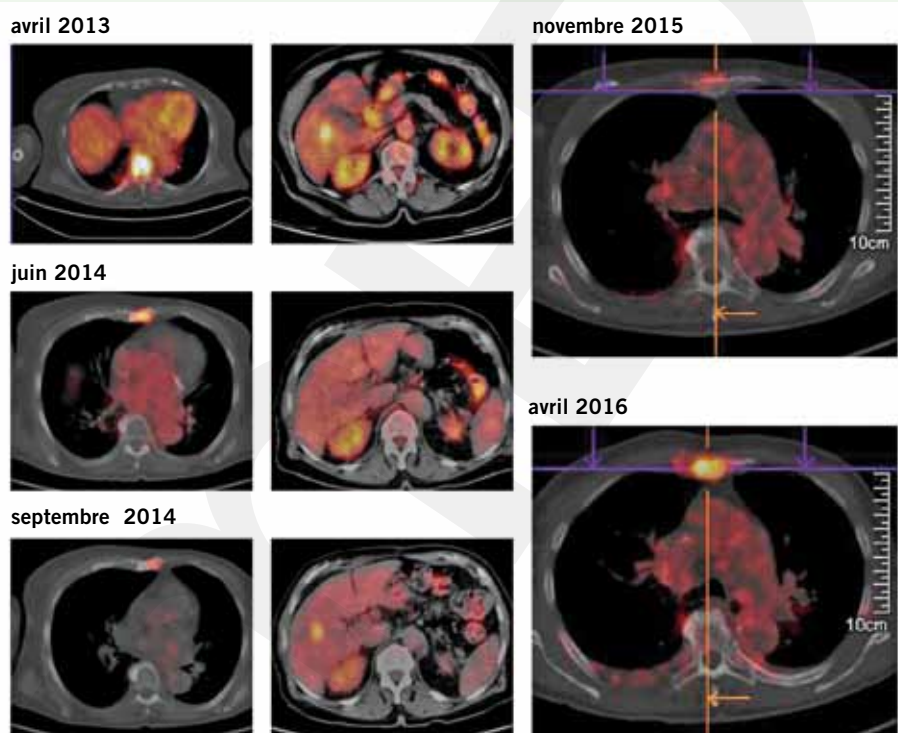


Fig. 1: Evolution de la maladie sous trastuzumab-emtansine. Avril 2013: état avant l'instauration du traitement par le trastuzumab-emtansine.