

Cancer du sein métastatique HER2-positif

Emploi du trastuzumab-emtansine chez des patientes lourdement traitées au préalable

La détermination du statut HER2 fait partie des analyses de routine pratiquées lors du diagnostic du cancer du sein. Chez environ 25 % à 30 % des patientes, elle révèle la présence de tumeurs HER2-positives, qui sont associées à un pronostic moins favorable qu'en cas de tumeurs HER2-négatives (1, 2). Au cours des dernières années, les traitements ciblant spécifiquement le HER2, comme le trastuzumab-emtansine*, ont toutefois permis une nette amélioration de la survie globale (OS) et de la survie sans progression (PFS) (3, 4).

Comme le trastuzumab, le trastuzumab-emtansine se lie aux récepteurs HER2 et réprime ainsi la prolifération cellulaire. Une fois absorbée dans la cellule tumorale, la fraction emtansine de ce conjugué anticorps-principe actif se fixe de manière ciblée aux microtubules, ce qui déclenche l'apoptose (5). Le trastuzumab-emtansine est autorisé en Suisse depuis mai 2013. Au cours de l'étude randomisée d'homologation de phase III EMILIA (n=991), la PFS médiane a atteint 9.6 mois chez les patientes sous trastuzumab-emtansine qui avaient été précédemment traitées par le trastuzumab et un taxane, contre 6.4 mois sous lapatinib plus capecitabine (4). Le hazard ratio (HR, progression ou décès) était de 0.65 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0.55–0.77, $p < 0.001$). Le traitement par le trastuzumab-emtansine a permis une prolongation significative de l'OS médiane (30.9 mois contre 25.1 mois sous lapatinib plus capecitabine, HR=0.68, IC à 95 % : 0.55–0.85, $p < 0.001$), avec un taux de survie estimé à 85.2 % (vs 78.4 %) à un an et à 64.7 % (vs 51.8 %) à deux ans. La durée médiane de la réponse était de 12.6 mois sous trastuzumab-emtansine (vs 6.5 mois) avec un taux de réponse objective de 43.6 % (vs 30.8 %). Atteignant 40.8 % (vs 57.0 %), le taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 était nettement

plus faible dans le groupe sous trastuzumab-emtansine. Ont été le plus souvent observées une thrombopénie (12.9 %) ainsi qu'une élévation des taux d'aspartate aminotransférase (4.3 %) et d'alanine aminotransférase (2.9 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sous lapatinib plus capecitabine ont été une diarrhée (20.7 %) et un syndrome main-pied (16.4 %) (4).

Chez les patientes sous trastuzumab-emtansine qui présentaient déjà des métastases cérébrales au début de l'étude, une analyse rétrospective et exploratoire de l'étude EMILIA a mis en évidence une amélioration significative de l'OS médiane, qui a doublé pour atteindre 26.8 mois (vs 12.9 mois sous capecitabine plus lapatinib, $p = 0.008$). La PFS était comparable dans les deux groupes thérapeutiques (5.9 vs 5.7 mois; HR=1.00; $p = 1.000$) (6).

L'étude randomisée de phase III TH3RESA (n=602), qui a été menée chez des patientes à partir de la troisième ligne de traitement, a révélé que, par comparaison à un traitement choisi par le médecin investigateur, le trastuzumab-emtansine avait permis une amélioration significative (+50 %) de la PFS médiane, qui a atteint 6.2 mois (vs 3.4 mois, HR 0.428, $p < 0.0001$) (3). Après un suivi de 30.5 mois, une survie globale médiane signi-

ficative de 22.7 mois fut observée sous trastuzumab-emtansine, soit une amélioration de 6.9 mois, contre 15.8 mois dans le bras TCP ($p = 0.0007$, HR 0.677). Ce résultat relatif à la survie globale comprend déjà un crossover de 93 patientes (47 %) du bras TPC au bras trastuzumab-emtansine (7).

Les taux des événements de grade ≥ 3 étaient moins fréquents sous trastuzumab-emtansine (40.0 %) que sous TPC (47.3 %), le profil de sécurité était comparable à celui des études antérieures (7). Les auteurs de l'étude ont conclu de ces résultats que les traitements anti-HER2 offraient un bénéfice clinique significatif même à partir de la troisième ligne de traitement (3).

Références:

- Slamon DJ et al. (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235(4785):177–182
- Slamon DJ et al. (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244(4905):707–712
- 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
- Verma S et al. (2012) Trastuzumab-Emtansine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 367(19):1783–1791
- Wong DJL et al. (2014) Recent advances in the development of anti-HER2 antibodies and antibody-drug conjugates. *Annals of Translational Medicine* 2(12): 122
- Krop IE et al. (2015) Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 26(1):113–119
- 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. *St. Antonio Breast Cancer Symposium oral presentation S5-05*

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. **I:** Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif inopérable, localement avancé ou métastatique qui ont été préalablement traitées par le trastuzumab et un taxane. **P:** Perfusion q3w. 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. **A:** 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 solution 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 déceler toute infiltration sous-cutanée éventuelle (extravasation). **Ci:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition. **P:** 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. **El:** 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. **P:** Flacons à 100 mg et à 160 mg. Liste A, Ac-m (L). Pour toute information supplémentaire veuillez consulter l'information professionnelle sur le site www.swissmedinfo.ch. Situation: Août 2015.

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.
 • 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.

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

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

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach

Cas du Dr Konstantin Dedes, Centre de sénologie, Hôpital Universitaire de Zurich*

Jeune femme présentant un cancer du sein métastatique HER2-positif

Profil de la patiente	
Age	29 ans
Diagnostic	1. Diagnostic initial: cancer du sein PT2 PNO ER/PR80% HER2+, récurrence locale au bout de 2.5 ans (ER50%, PR0%, HER2+) 2. Formation de métastases dans les poumons, la plèvre, les os et le foie 3. Métastases cérébrales
Traitement	Tamoxifène/suppression de la fonction ovarienne (SFO) 1 ^{re} ligne: vinorelbine/trastuzumab, puis létrozole/SFO/trastuzumab et ibandronate 2 ^e ligne: docétaxel/trastuzumab/pertuzumab** 3 ^e ligne: vinorelbine/trastuzumab*** 4 ^e ligne: trastuzumab-emtansine
Réponse	• Formation de métastases au bout de 7 mois • Progression au bout de 1 an • Bonne réponse partielle • Progression • Bonne réponse partielle

Contexte: en 2008, cette jeune patiente s'est vue diagnostiquer un cancer du sein avec un statut positif pour les récepteurs hormonaux et le HER2 (PT2, PNO, ER/PR80%, HER2+) qui a fait l'objet d'une résection chirurgicale. La patiente a refusé de recevoir une chimiothérapie ou une radiothérapie en situation adjuvante.

Une récurrence locale a été constatée au bout de 2.5 ans (ER50%, PR0%, HER2+). Elle a alors subi une mastectomie avec lambeau SIEP (superficial inferior epigastric perforator), puis un traitement adjuvant par le tamoxifène associé

La suppression de la fonction ovarienne a été maintenue en parallèle. De multiples métastases cérébrales symptomatiques (diplopie) sont apparues après environ un an de traitement. La patiente a ensuite subi une irradiation crânienne totale. La chimiothérapie a été poursuivie avec six cycles de traitement par le docétaxel, le trastuzumab et le pertuzumab, avec une bonne réponse partielle au début. Une progression des métastases cérébrales a toutefois été constatée après six mois de traitement d'entretien par le trastuzumab, le pertuzumab et le dénsumab. En raison de la très bonne réponse in-

à une suppression de la fonction ovarienne. Des métastases ont été constatées au niveau des poumons, de la plèvre, des os et du foie au bout de seulement sept mois.

Traitement: la patiente acceptant désormais de recevoir une chimiothérapie, un traitement anti-HER2 par la vinorelbine et le trastuzumab a été instauré. A la demande de la patiente, l'administration de vinorelbine a été stoppée au bout de six cycles, puis un traitement d'entretien par le trastuzumab a été mis en place en association avec le létrozole et l'ibandronate.



Dr Konstantin Dedes

italement obtenue, un nouveau traitement par l'association vinorelbine/trastuzumab a été instauré dans le cadre de la troisième ligne de traitement, mais la maladie a continué à progresser. La patiente a ensuite été traitée par le trastuzumab-emtansine.

Evolution: la patiente a bien répondu au traitement. Les métastases cérébrales ont en particulier régressé.

Situation actuelle: la patiente est sous trastuzumab-emtansine depuis déjà 10 mois et tolère bien le traitement.

Commentaire: une bonne réponse au traitement par le trastuzumab-emtansine peut être obtenue même après plusieurs lignes de traitement et en présence de métastases cérébrales.

* La responsabilité de ce cas incombe au spécialiste.

** En Suisse, le pertuzumab est homologué en association avec Herceptin et le docétaxel pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récidivant, non résécable, qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

*** 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 le paclitaxel ou le docétaxel chez des patients qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

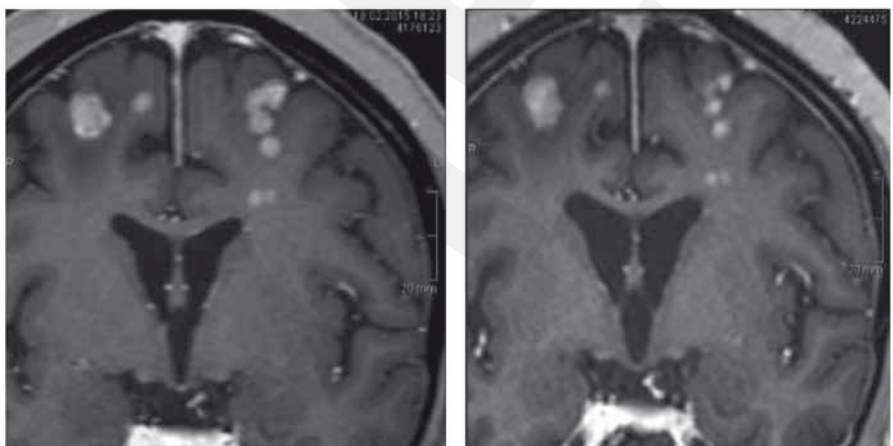


Fig. 1: à gauche: IRM avant le début du traitement par le trastuzumab-emtansine; à droite: au bout de deux mois sous trastuzumab-emtansine.