



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 64 - NOVEMBRE 2024

Le chiffre du mois

31

C'est le nombre d'interventions recensées à la dernière rencontre
« Phases précoces en cancérologie ».

A noter, au sein de la [cinquième édition](#) de cet événement :

- . une table ronde « Bilan 2023 et perspectives sur l'**attractivité de la France** pour les phases précoces en cancérologie »
- . une table ronde « Omics et Big Data : comment l'**Intelligence Artificielle** impacte la recherche clinique et les phases précoces en cancérologie »
- . une plénière « **Méthodologie** des essais cliniques : vers une optimisation de la recherche de dose, comment les phases précoces s'adaptent aux nouvelles réglementations ».

Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin

Dans l'actualité



ASCO 2024 : QUE RETENIR ?

1. Les premiers résultats de l'étude **DESTINY Breast 64** ont été présentés à l'ASCO cette année.

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée évaluant un traitement par **trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)** comparé à la chimiothérapie au choix de l'investigateur (TPC), chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ HER2-faible et HER2 ultra-faible, naïves de chimiothérapie au stade métastatique et ayant progressé sous hormonothérapie.

Alors que la définition de la population HER2 faible est bien rentrée dans nos pratiques, la définition de la population HER2 ultra-faible est une nouveauté. Les tumeurs **HER2 ultra-faible** sont définies par la présence d'un marquage membranaire en immuno-histochimie inférieur au seuil de 10 %.

Huit cent soixante six patientes ont été randomisées dans l'étude, 436 dans le bras T-Dxd et 430 dans le bras TPC. Dans ce deuxième bras, les patientes ont majoritairement reçu de la capécitabine (59,8 %). Environ 17 % des patientes avaient une maladie HER2 ultra-faible. Les patientes incluses présentaient une maladie relativement grave, avec environ 30 % de patientes en situation d'hormonorésistance primaire, 85 % de métastases viscérales à l'inclusion, dont environ 66 % de métastases hépatiques. Quasiment 90 % avaient été pré-traitées par un inhibiteur de CDK 4/6, ce qui correspond à nos pratiques.

L'étude est positive sur son critère de jugement principal, avec une **survie sans progression dans la population HRE2-faible de 13,2 mois dans le bras T-Dxd contre 8,1 mois dans le bras TPC**, avec un HR de 0,62 (IC95 % 0,51-0,74, $p < 0,0001$). Les chiffres sont comparables dans la population en intention de traiter (HER2-faible et HER2 ultra-faible). Les données de survie globale ne sont pas encore matures, mais il semblerait que le bénéfice soit minime. A noter que quasiment 18 % des patientes dans le bras TPC ont reçu du T-Dxd dans les lignes de traitement ultérieures. On observe par ailleurs des taux de réponse très intéressants sous T-Dxd (57,3 % contre 31,2 %, dans la population en intention de traiter). Concernant la toxicité, on retrouve les effets secondaires connus du T-Dxd : nausées (65,9 % tous grades confondus), fatigue (46,8 %), alopecie (45,4 %), neutropénie (37,6 %), élévation des transaminases (29,3 %). Concernant le risque de pneumopathie interstitielle diffuse sous T-Dxd, on note 1,6 % de grade 1, 8,3 % de grade 2 et 3 décès toxiques.

En conclusion, le T-Dxd semble être une option intéressante dès la première ligne de chimiothérapie métastatique, après progression sous hormonothérapie, dans la **population RH+ HER2 faible et ultra faible**.

Il s'agit toutefois d'un traitement coûteux, qui nécessite la venue des patientes en HDJ, avec un risque d'alopecie, contrairement à la chimiothérapie par capécitabine.

L'étude renvoie aussi à la problématique de l'identification dans la pratique courante des patientes HER2 ultra-faible, le test immunohistochimique ayant été initialement développé pour l'identification des patientes HER2 surexprimé.

Le T-DXd est déjà accessible *via* un **accès précoce** pour la population RH+/- HER2 faible après au moins une ligne de chimiothérapie métastatique (et hormonothérapie pour la population RH+).

Cette option en première ligne de chimiothérapie sera peut-être à privilégier plutôt chez des patientes présentant une maladie viscérale rapidement évolutive, symptomatique, pour laquelle l'obtention d'une réponse objective est souhaitée.

Référence : Gurigliano G, Hu X, Dent RA et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). J Clin Oncol, 2024 ; 42(17 suppl), [abstract 1000](#).

Rédactrice : Dr Claire Cheymol

2. Deuxième étude intéressante dans les cancers du sein RH+ HER2- métastatiques, l'étude **postMONARCH** - dont les résultats étaient particulièrement attendus - évaluait, chez 368 patientes, l'intérêt après progression sous HT + iCDK4/6 en première ligne d'un rechallenge en 2ème ligne d'un iCDK4/6, l'abemaciclib, en association au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul.

L'étude est statistiquement positive, avec un gain néanmoins modeste en SSP qui passe de 3,9 à 5,6 mois (HR 0,73 (IC 95 % 0,57 - 0,95), p = 0,02).

Le bénéfice de l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant semble particulièrement intéressant en cas de long contrôle de la maladie en 1^{ère} ligne et en l'absence de métastases viscérales à progression.

Référence : Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton EP et al. Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+, HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: Primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial. J Clin Oncol, 2024 ; 42 (17 suppl), [abstract LBA1001](#).

Dans le cancer du sein triple négatif métastatique, l'arrivée d'un nouvel ADC anti-TROP2, le sacituzumab tirumotecan (Sac-TMT), testé dans l'étude de phase III **OptiTROP-Breast01** dans une population chinoise de 263 patientes antérieurement prétraitées par 1 à 2 lignes de chimiothérapie au stade métastatique.

L'objectif principal de l'étude a été atteint avec une réduction de 69 % du risque de progression ou de décès (HR 0,32 ; IC95 % 0,22 - 0,44, p < 0,00001). La SSP médiane était de 6,7 mois avec le Sac-TMT contre 2,5 mois dans le bras chimiothérapie.

Il reste à déterminer la place du Sac-TMT dans la stratégie thérapeutique où le sacituzumab govitecan, autre ADC anti-TROP2, est déjà bien positionné.

Référence : Xu B, Yin Y, Fan Y et al. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in patients (pts) with previously treated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results from the phase III OptiTROP-Breast01 study. J Clin Oncol, 2024 ; 42 (17 suppl), [abstract 104](#).

Troisième étude d'intérêt dans le cancer du sein, l'étude **TBCRC 048** a démontré des signaux d'efficacité de l'olaparib, un inhibiteur de PARP, en monothérapie dans les cancers du sein métastatiques RH+ HER2- ou triple négatifs en cas de mutation constitutionnelle du gène *PALB2* (taux de réponse de 75 % sous olaparib) et de mutation tumorale des gènes *BRCA1/2* (taux de réponse objective de 35 % sous olaparib).

Ces taux de réponse sont particulièrement intéressants, au-delà des mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui sont les seules à l'heure actuelle à pouvoir bénéficier d'un inhibiteur de PARP dans le cadre d'une AMM dans le cancer du sein.

Référence : Tung NM, Robson ME, Nanda R et al. TBCRC 048 (olaparib expanded) expansion cohorts : Phase 2 study of olaparib monotherapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with germline (g) mutations in PALB2 or somatic (s) mutations in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol, 2024 ; 42 (17 suppl), [abstract 1021](#).

Rédactrice : Dr Stéphanie Bécourt

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

*Pr D. Allorge (Lille), Pr P. Arnaud (Ajaccio), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille),
Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux)*

CPPCC : Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie
Directeur de publication : Pr E. Lartigau - Directeur Général du Centre Oscar Lambret
Rédacteur en chef : Pr JL Cazin