

Cancer du sein métastatique HER 2 positif et HER 2 Faible (Low)

Nouveautés 2022



Introduction

2 événements majeurs :

- Anticorps drogue-conjugués (ADC) de nouvelle génération :
 - Le futur de la chimiothérapie cytotoxique
 - Chimiothérapie « ciblée »
 - trastuzumab-déruxtécan(T-DXd) (ENHERTU *) HER2 + et HER2 Faible
 - sacituzumab govitecan (TRODELVI *) Triple négative
- Nouvelle entité : HER2 Faible (HER2-Low) > 50 % cancer du sein

1. Introduction

2. Anticorps drogue-conjugués

3. Etude DESTINY B 03

4. HER faible (Low)

5. Etude DESTINY B 04

6. Conclusion

7. Avenir

Introduction

1. Introduction

2. Anticorps drogue-conjugués

3. Etude DESTINY B 03

4. HER faible (Low)

5. Etude DESTINY B 04

6. Conclusion

7. Avenir

2 études majeurs avec 2 accès précoces en moins 1 an :

ESMO 2021 : Etude DESTINY B 03 :

T-DXd en deuxième ligne CSM HER2 positif

ASCO 2022 : Etude DESTINY B 04 :

T-DXd dans les CSM HER2 Faible

Plan

- Introduction
- Anticorps drogue-conjugués
- Etude DESTINY B 03
- HER2 faible (Low)
- Etude DESTINY B 04
- Conclusion
- Avenir

Anticorps drogue-conjugués

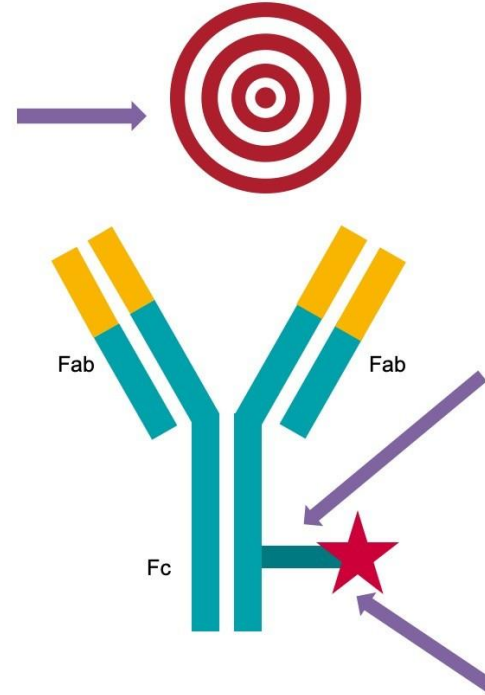
Structures et fonctions

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.



Antigène cible

- Expression tumorale élevée et homogène
- Pas ou peu exprimé dans les tissus sains
- Affinité et avidité élevées pour la reconnaissance de l'anticorps



Anticorps

- Affinité et avidité élevées pour l'antigène tumoral
- Humanisé ou humain pour décroître l'immunogénicité
- Demi vie longue

Fab = antigen-binding fragment
Fc : constant fragment
DAR = ratio anticorps/cytotoxique

Liaison

- Stabilité : en circulation
- Libération efficace de la charge utile sur le site cible
- Empêche la libération prématurée de la charge utile au niveau des tissus non ciblés
- Clivable ou non clivable
- Site de conjugaison
- Le ratio anticorps/cytotoxique affecte la distribution du médicament et la pharmacocinétique

Agent cytotoxique

- Agents très puissants
 - Cible l'ADN
 - Cible les microtubules

Adapté de Cindy H Chau et al. Antibody-drug conjugates for cancer. Lancet 2019;394:793-804

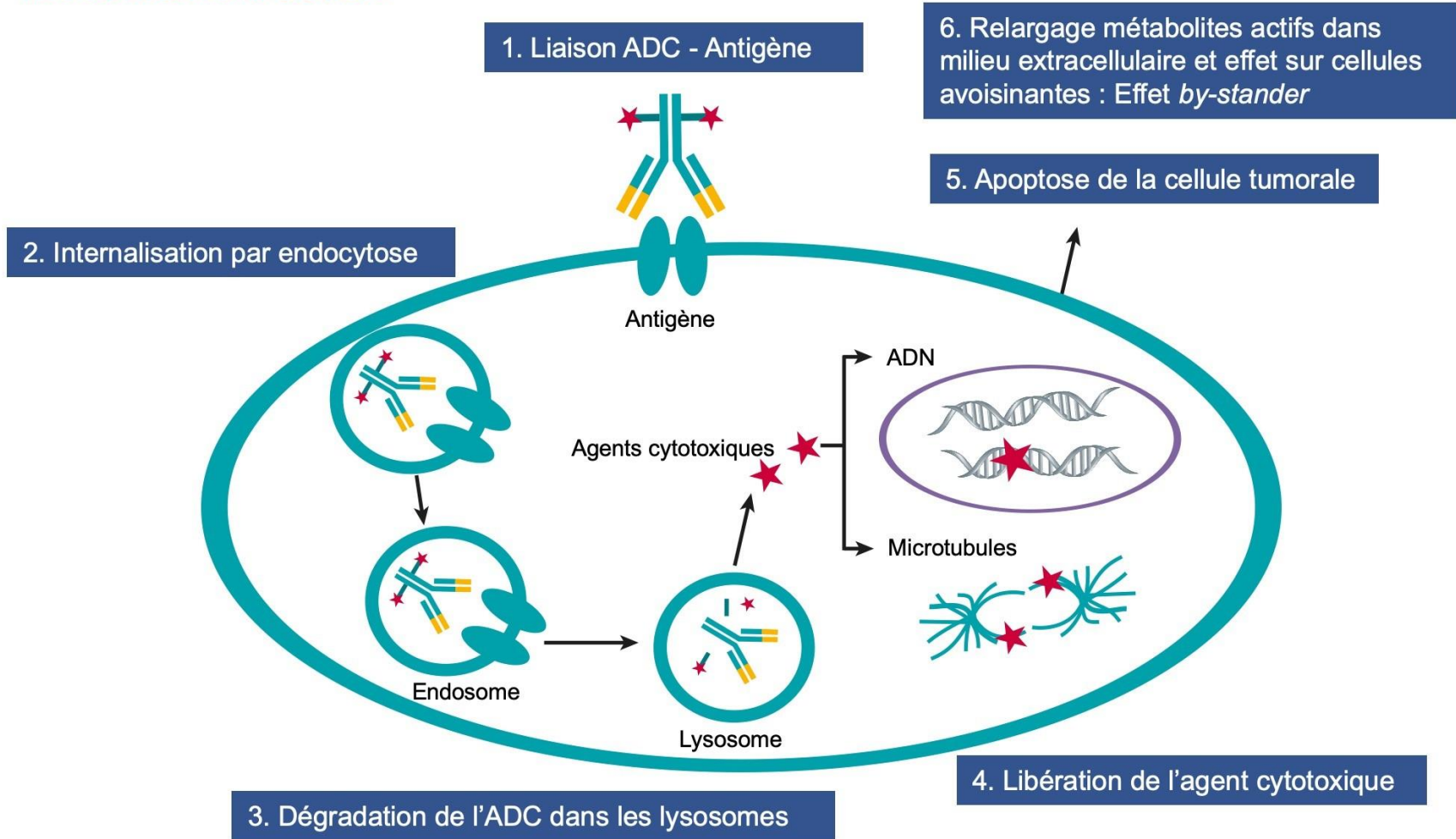
1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.



Anticorps drogue-conjugués

Mécanisme d'action



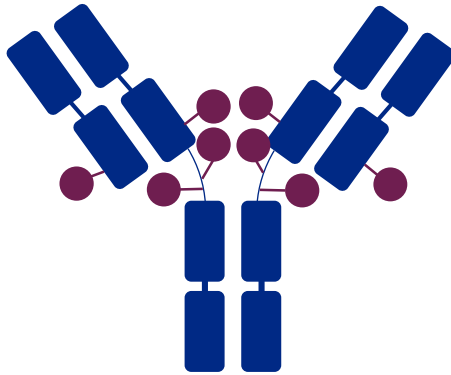
ADC : anticorps drogue-conjugué.

1. Introduction
2. **Anticorps drogue-conjugués**
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

ADC Characteristic Differences Between T-DXd and T-DM1

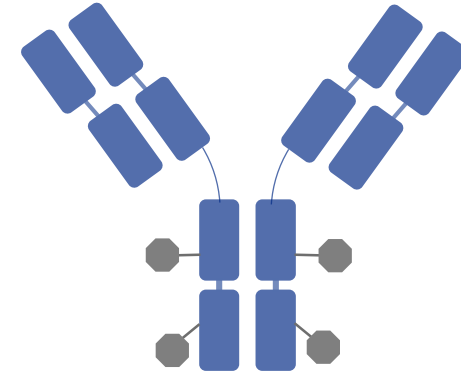
1. Introduction
2. **Anticorps drogue-conjugués**
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)¹



T-DXd ^{1-4,a}	ADC Attributes	T-DM1 ³⁻⁵
Topoisomerase I inhibitor	Payload MoA	Anti-microtubule
~8:1	Drug-to-antibody ratio	~3.5:1
Yes	Tumor-selective cleavable linker?	No
Yes	Evidence of bystander anti-tumor effect?	No

Trastuzumab emtansine (T-DM1)⁵

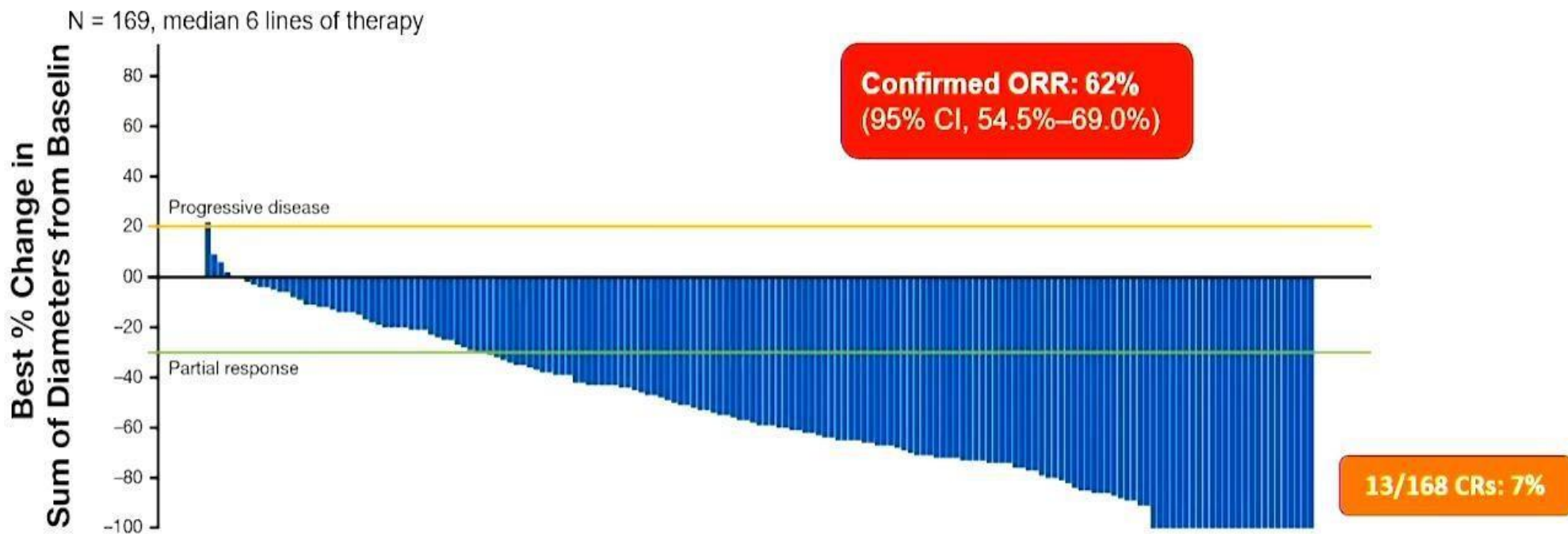


^aThe clinical relevance of these features is under investigation.

1. Nakada T et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67:173-85. 2. Ogitani Y et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5097-108. 3. Trail PA et al. *Pharmacol Ther*. 2018;181:126-42. 4. Ogitani Y et al. *Cancer Sci*. 2016;107:1039-46. 5. LoRusso PM et al. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6437-47.

DESTINY-BREAST01: PHASE 2 STUDY OF T-DXd IN HER2+ MBC (updated results with 26,5 mo follow-up)

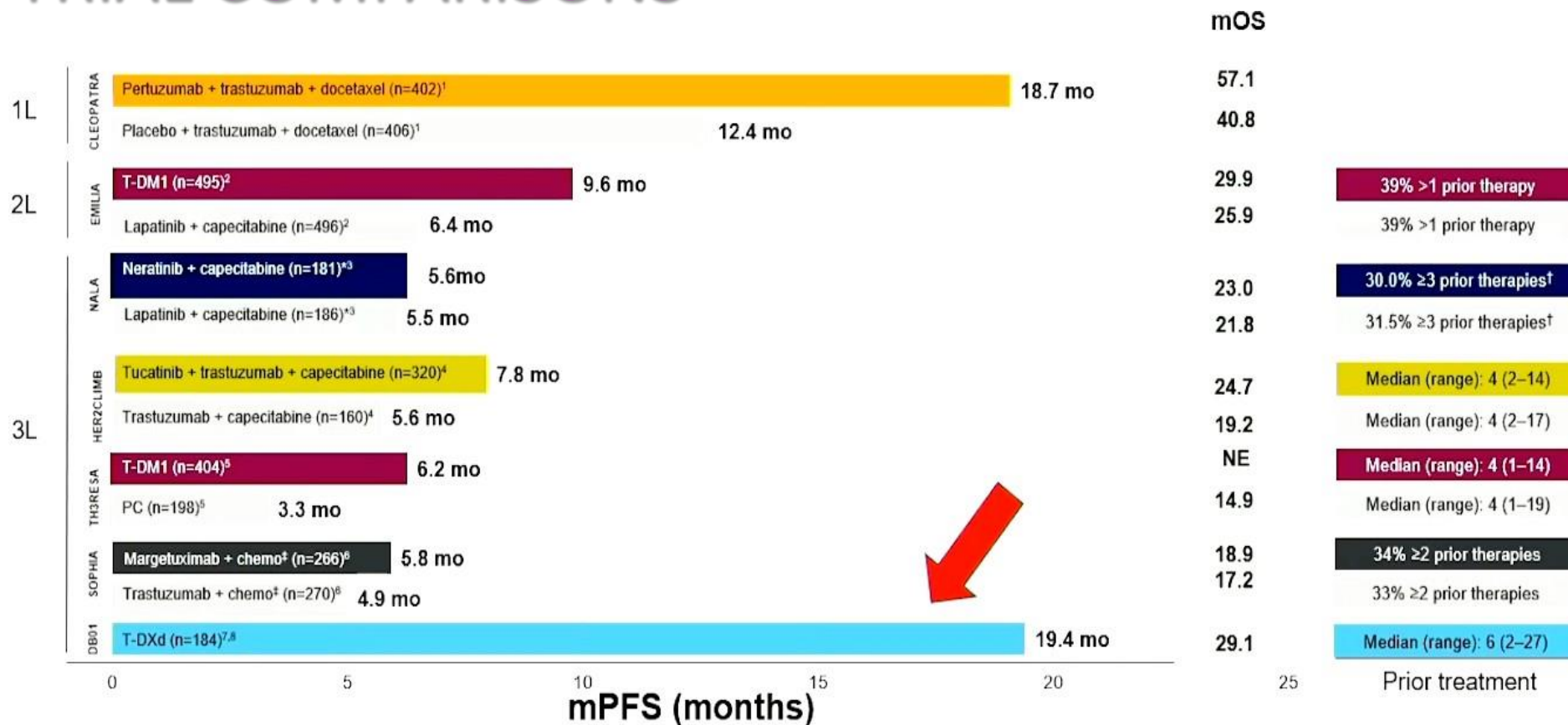
1. Introduction
2. **Anticorps drogue-conjugués**
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir



Median PFS was 19.4 months (95% CI, 14.1-25.0 months)
Median OS was 29.1 months (95% CI, 24.6-36.1 months)

NEW 3L THERAPIES FOR HER2+ MBC: CROSS-TRIAL COMPARISONS

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir



*Data for patients with HR+ status only; mPFS for ITT 5.6 mo for neratinib + capecitabine (n=307) and 5.5 months for lapatinib + capecitabine (n=314).

¹HER2-directed regimens, non-HER2-directed therapies excluded from this percentage.

[†]Investigator's choice: Capecitabine, eribulin, gemcitabine or vinorelbine.

Swain S, et al. Presented at ASCO, 31–4 June 2019, Chicago US. Abstract #1020; Diéras V, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732–742; Saura C, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:3138–3149; Murthy RK, et al. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609; Krop IE, et al. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):689–699; Ruqo

Schéma de l'étude

- Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert (NCT03529110).

Patientes

- Cancer du sein HER2+ métastatique ou non résécable
- Déjà traité par trastuzumab et taxane dans un contexte de stade avancé ou métastatique
- Métastases cérébrales si traitées et cliniquement stables

Facteurs de stratification

- Statut des récepteurs hormonaux
- Traitement antérieur avec le pertuzumab
- Présence d'une maladie viscérale

R

1:1

T-DXd
5,4 mg/kg toutes
les 3 sem.
(n = 261)

T-DM1
3,6 mg/kg toutes
les 3 sem.
(n = 263)

Critère principal

- SSP (BICR)

Critère secondaire principal

- SG

Critères secondaires

- ORR (BICR et investigateur)
- Durée de la réponse (BICR)
- SSP (investigateur)
- Tolérance

Analyse intermédiaire de la SSP (date du *cut-off* : 21 mai 2021)

- Limite d'efficacité pour la supériorité : $p < 0,000204$ (sur la base de 245 événements)
- Recommandation de l'IDMC de lever le contrôle en aveugle (30 juillet 2021)

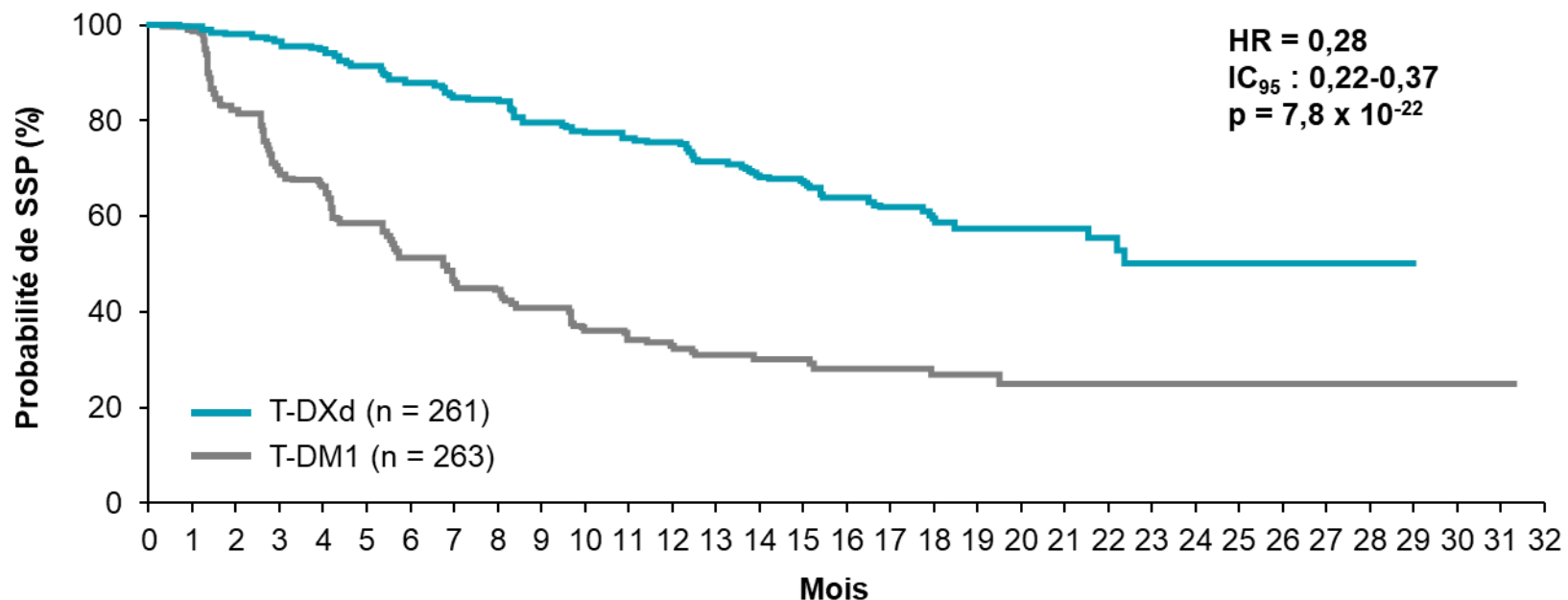
Critère secondaire clé, SG : limite de l'efficacité : $p < 0,000265$ (sur la base de 86 événements)

BICR: *blinded, independent review committee*; ORR: taux de réponse global; T-DM1: trastuzumab emtansine; T-DXd: trastuzumab déruxtécan; SSP: survie sans progression; SG: survie globale.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Survie sans progression (BICR)

	T-DXd	T-DM1
Médiane de SSP, mois (IC ₉₅)	NA (18,5-NE)	6,8 (5,6-8,2)
Taux de SSP à 12 mois, % (IC ₉₅)	75,8 (69,8-80,7)	34,1 (27,7-40,5)



BICR: *blinded, independent review committee*; NA : non atteint ; NE : non estimable ; T-DM1 : trastuzumab emtansine ; T-DXd : trastuzumab déruxtécán.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Analyses en sous-groupes

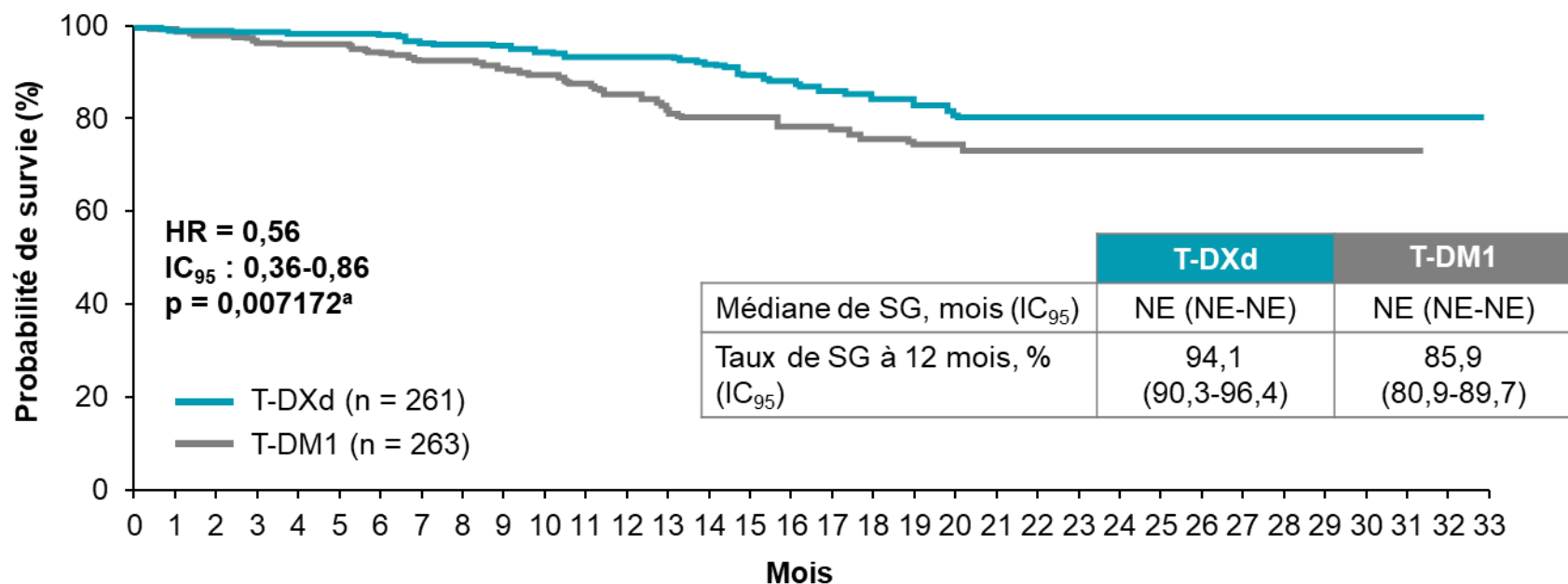
		Nombre d'événements		SSP médiane (mois, IC ₉₅)		HR (IC ₉₅)
		T-DXd	T-DM1	T-DXd	T-DM1	
Tous les patientes		87/261	158/263	NE (18,5-NE)	6,8 (5,6-8,2)	0,2840 (0,2165-0,3727)
Statut RH	Positif (n = 272)	46/133	84/139	22,4 (17,7-NE)	6,9 (4,2-9,8)	0,3191 (0,2217-0,4594)
	Négatif (n = 248)	41/126	73/122	NE (18,0-NE)	6,8 (5,4-8,3)	0,2965 (0,2008-0,4378)
Traitement antérieur avec le pertuzumab	Oui (n = 320)	57/162	98/158	NE (18,5-NE)	6,8 (5,4-8,3)	0,3050 (0,2185-0,4257)
	Non (n = 204)	30/99	60/105	NE (16,5-NE)	7,0 (4,2-9,7)	0,2999 (0,1924-0,4675)
Maladie viscérale	Oui (n = 384)	72/195	123/189	22,2 (16,5-NE)	5,7 (4,2-7,0)	0,2806 (0,2083-0,3779)
	Non (n = 140)	15/66	35/74	NE (NE-NE)	11,3 (6,8-NE)	0,3157 (0,1718-0,5804)
Nombre de lignes antérieures ^a	0-1 (n = 258)	46/132	75/126	22,4 (17,9-NE)	8,0 (5,7-9,7)	0,3302 (0,2275-0,4794)
	≥ 2 (n = 266)	41/129	83/137	NE (16,8-NE)	5,6 (4,2-7,1)	0,2828 (0,1933-0,4136)
Métastases cérébrales	Oui (n = 114)	31/62	31/52	15,0 (12,6-22,2)	5,7 (2,9-7,1)	0,3796 (0,2267-0,6357)
	Non (n = 410)	56/199	127/211	NE (22,4-NE)	7,0 (5,5-9,7)	0,2665 (0,1939-0,3665)

0,0 0,5 1,0 1,5 2,0
HR (T-DXd vs T-DM1)

^a Les patientes en progression rapide sous traitement (néo)adjuvant ont été incluses (intervalle libre > 6 mois si trastuzumab seul et < an si pertuzumab).
Les lignes de traitement n'incluent pas les hormonothérapies.
RH : récepteurs hormonaux ; SSP : survie sans progression ; T-DM1 : trastuzumab emtansine ; T-DXd : trastuzumab déruxtécan.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Survie globale



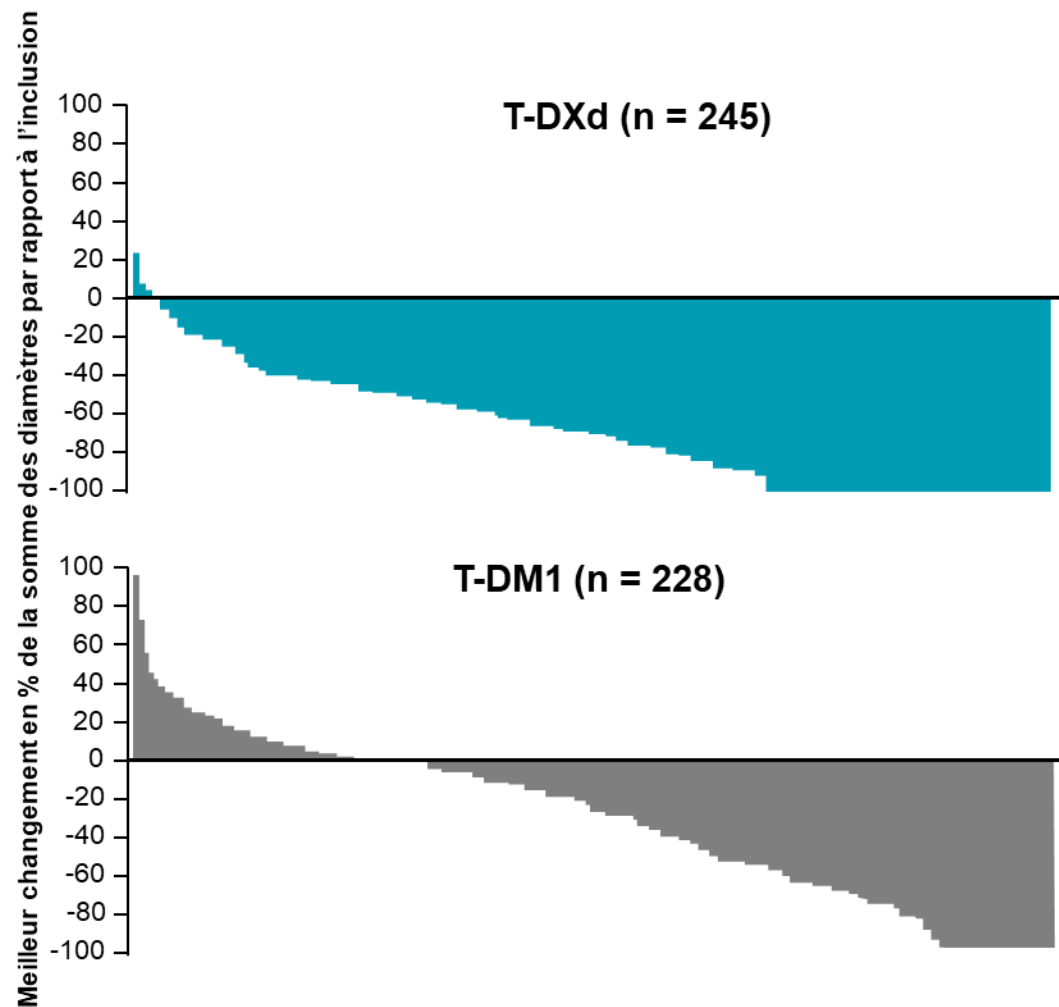
**Données immatures de SG avec relativement peu d'événements
(33 dans le bras T-DXd, 53 dans le bras T-DM1)**

^a p = 0,007172, mais ne franchit pas la limite préspecifiée de p < 0,000265

NE : non estimable ; SG : survie globale ; T-DM1 : trastuzumab emtansine ; T-DXd : trastuzumab déruxtécane.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Taux de réponse



	T-DXd (n = 261)	T-DM1 (n = 263)
ORR		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
IC ₉₅	74,3-84,4	28,5-40,3
p	< 0,0001	
RC	42 (16,1)	23 (8,7)
RP	166 (63,6)	67 (25,5)
Stable	44 (16,9)	112 (42,6)
Progression	3 (1,1)	46 (17,5)
Non évaluable	6 (2,3)	15 (5,7)
RC + RP + stable (DCR)	252 (96,6)	202 (76,8)

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Tolérance

EI ≥ 20 % des patientes, %	T-DXd (n = 257)		T-DM1 (n = 261)	
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Troubles du système sanguin/lymphatique				
Neutropénie	110 (42,8)	49 (19,1)	29 (11,1)	8 (3,1)
Anémie	78 (30,4)	15 (5,8)	37 (14,2)	11 (4,2)
Leucopénie	77 (30,0)	17 (6,6)	20 (7,7)	1 (0,4)
Thrombocytopénie	64 (24,9)	18 (7,0)	135 (51,7)	65 (24,9)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	187 (72,8)	17 (6,6)	72 (27,6)	1 (0,4)
Vomissements	113 (44,0)	4 (1,6)	15 (5,7)	1 (0,4)
Diarrhée	61 (23,7)	1 (0,4)	10 (3,8)	1 (0,4)
Constipation	58 (22,6)	0	25 (9,6)	0
Troubles généraux				
Fatigue	115 (44,7)	13 (5,1)	77 (29,5)	2 (0,8)
Investigations				
Augmentation de l'AST	60 (23,3)	2 (0,8)	97 (37,2)	13 (5,0)
Augmentation de l'ALT	50 (19,5)	4 (1,6)	71 (27,2)	12 (4,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	67 (26,1)	3 (1,2)	33 (12,6)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	93 (36,2)	1 (0,4)	6 (2,3)	0

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Tolérance

El d'intérêt particulier, n (%)	T-DXd (n = 257)	T-DM1 (n = 261)
Pneumopathie interstitielle (ILD)/pneumopathie		
Grade 1	27 (10,5)	5 (1,9)
Grade 2	7 (2,7)	4 (1,5)
Grade 3	18 (7,0)	1 (0,4)
	2 (0,8)	0

- Aucun événement de grade 4 ou 5 lié au médicament n'a été observé avec T-DXd.

El d'intérêt particulier, n (%)	T-DXd (n = 257)	T-DM1 (n = 261)
Diminution FEVG		
Grade 1	7 (2,7)	1 (0,4)
Grade 2	1 (0,4)	0
Grade 3	6 (2,3)	1 (0,4)
	0	0

- Dans le groupe T-DXd, tous les événements indésirables signalés concernant la diminution de la FEVG étaient asymptomatiques, et aucun cas d'insuffisance cardiaque n'a été observé.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
- 3. Etude DESTINY B 03**
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Actualités
en onco-sénologie
à l'ESMO 2021

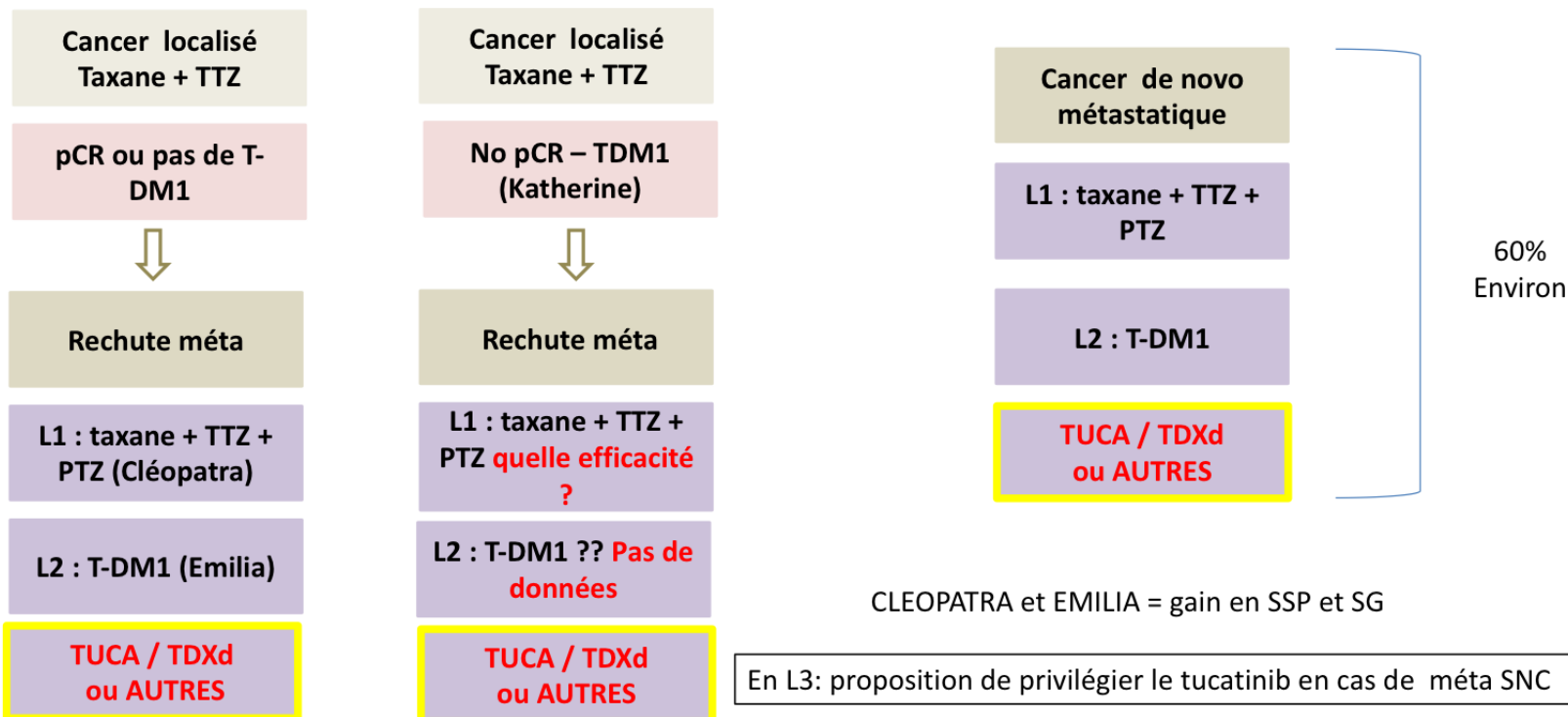
DESTINY-Breast03 (8)

Messages clés

- En conclusion, ces résultats sont extrêmement positifs tant sur le plan statistique que clinique, avec, à court terme, un positionnement du T-DXd dès la 2^e ligne de traitement.
- Le résultat du HR ($< 0,3$) est sans précédent dans cette situation.



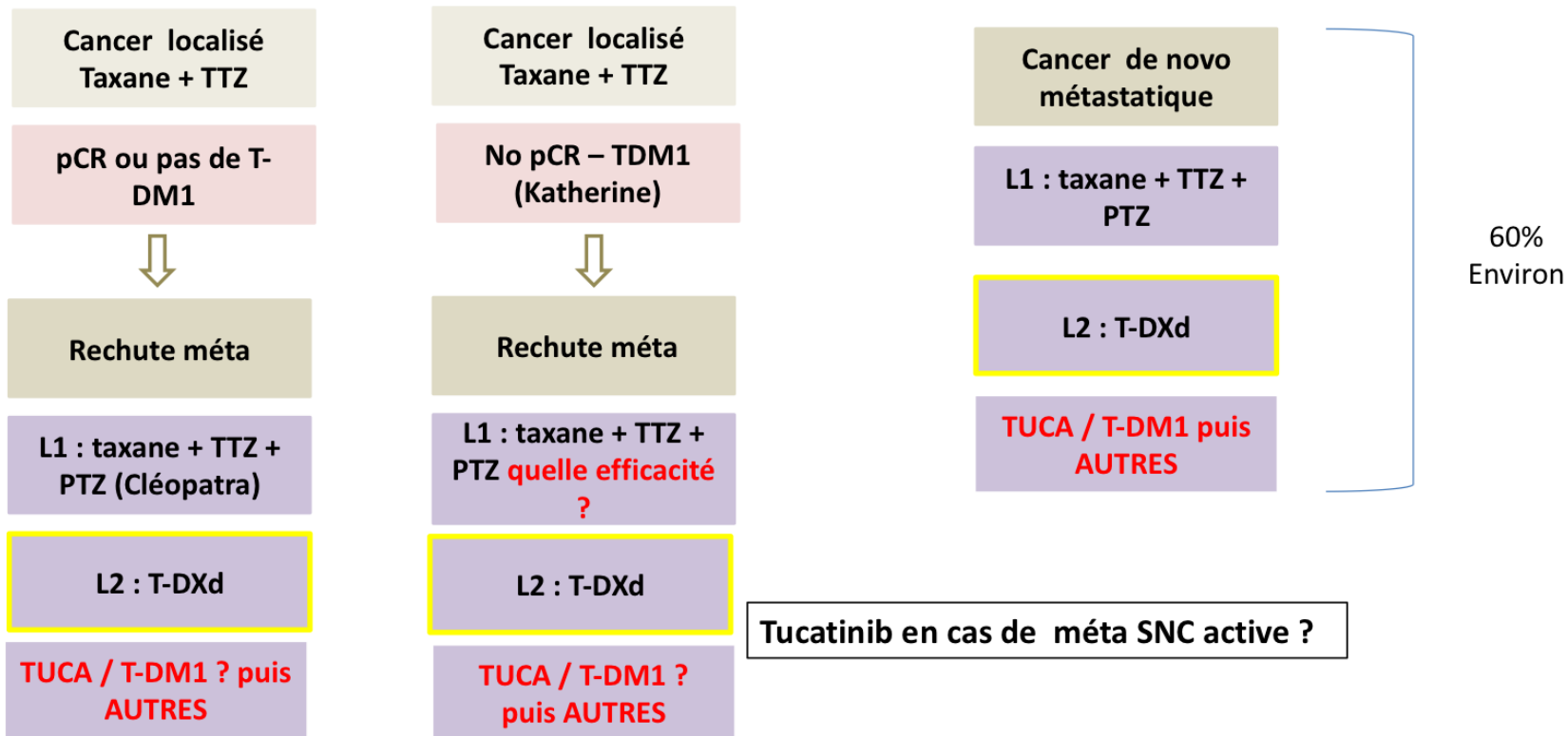
Quelle séquence thérapeutique avant ESMO 2021 ?



1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir



Quelle séquence thérapeutique après ESMO 2021 ?



1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

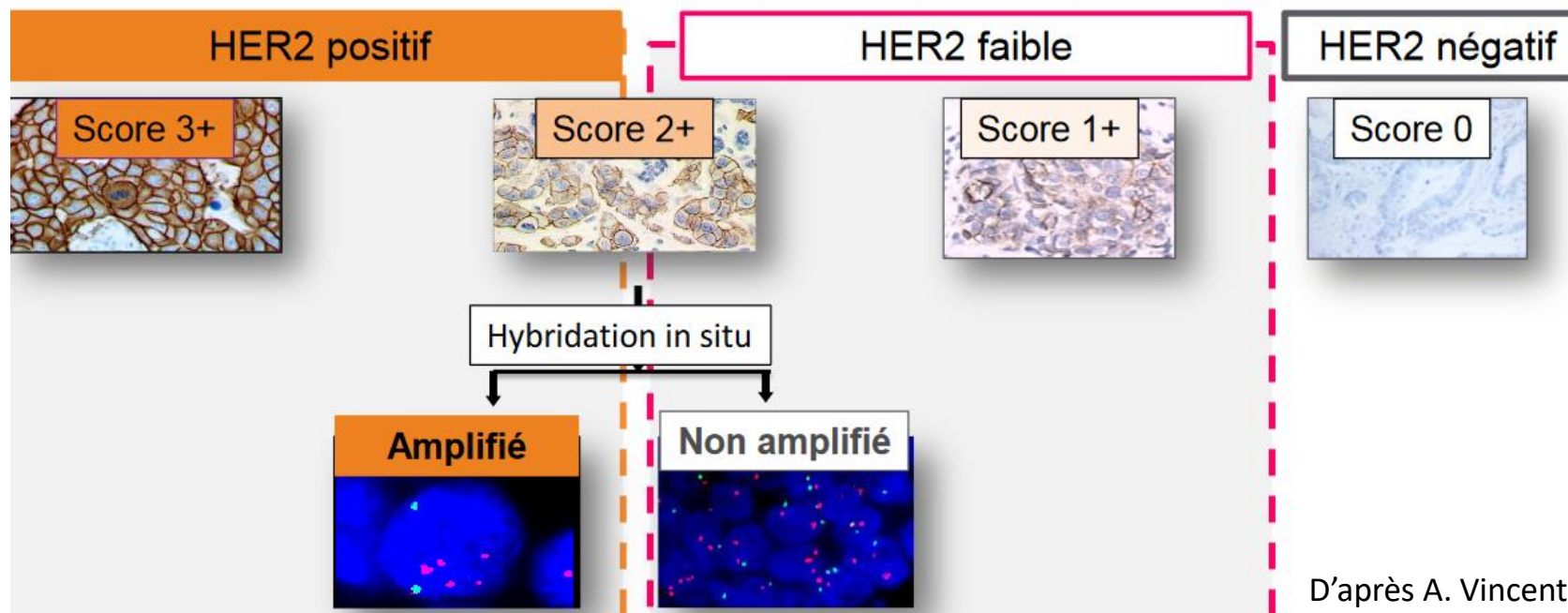
HER2 faible (HER2-Low)

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. **HER faible (Low)**
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

- Nouvelle entité HER2 Faible (HER2-Low) : statut HER binaire HER2 -/HER2 + à un statut à 3.
- Nouvelle Classification GEFPICS :
 - HER2 Négatif :
 - score 0 en IHC
 - HER2 Faible :
 - score 1 + en IHC
 - Score 2+ en IHC et non amplifié en ISH
 - HER2 Positif :
 - Score 2+ en IHC et amplifié en ISH
 - Score 3+

Statut HER2 faible dans le cancer du sein : définition

Statut HER2 faible : IHC 1+
IHC 2+ et ISH négative



D'après A. Vincent-Salomon

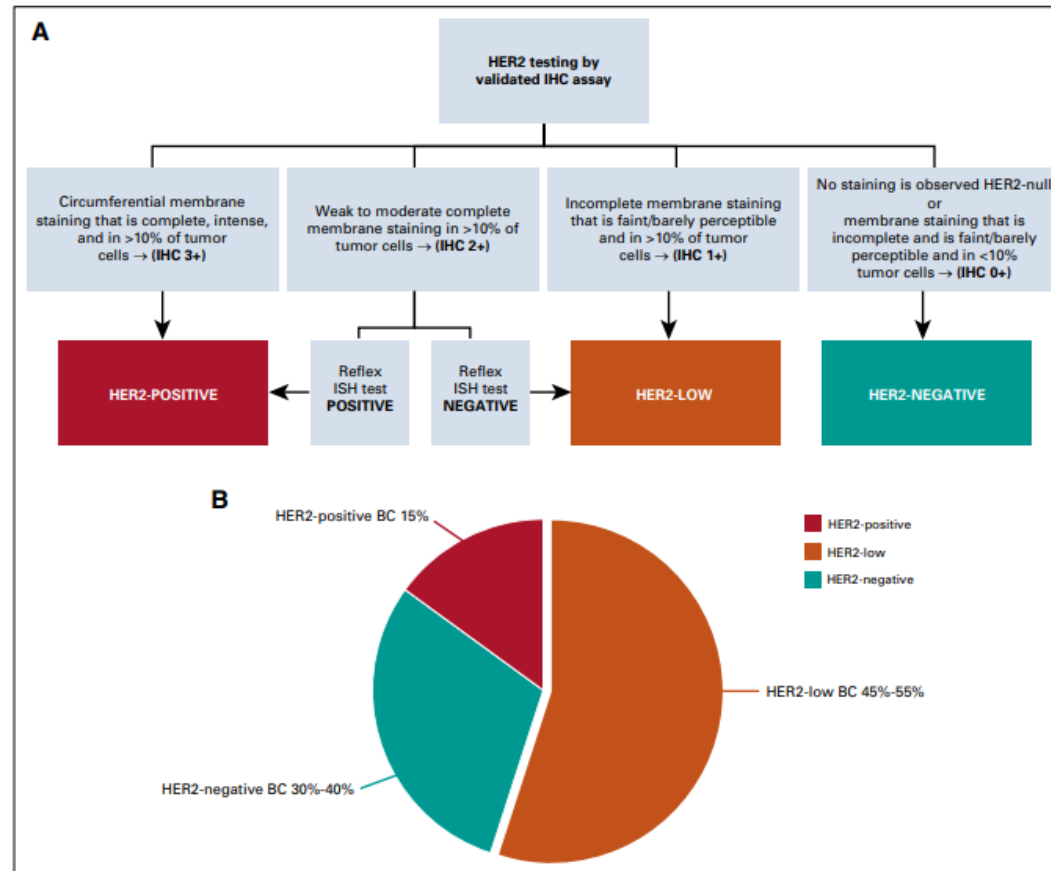
Statut HER2 faible : ni entité biologique, ni facteur pronostique mais marqueur prédictif de réponse aux anticorps anti-HER2 conjugués à des chimiothérapies de « 2^{ème} génération » (Trastuzumab-deruxtecan, Trastuzumab-duocarmazine)

Tarantino et al. 2020, J Clin Oncol, 38 :1951-1962; GEPICS 2021, Ann Pathol, 41, 507-520

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. **HER faible (Low)**
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Statut HER2 faible dans le cancer du sein : prévalence

Tumeurs fréquentes : 45 à 55% des cancers du sein



1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. **HER faible (Low)**
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Variations du statut HER2 au cours des rechutes



		HER2 recurrence/metastasis N,%			Total
		0	Low	Positive	
HER2 primary BC N,%	0	132 (24.1)	83 (15.2)	13 (2.4)	228 (41.7)
	Low	77 (14.1)	101 (18.5)	9 (1.6)	187 (34.2)
	Positive	6 (1.1)	20 (3.7)	106 (19.4)	132 (24.1)
Total		215 (39.3)	204 (37.3)	128 (23.4)	547 (100)



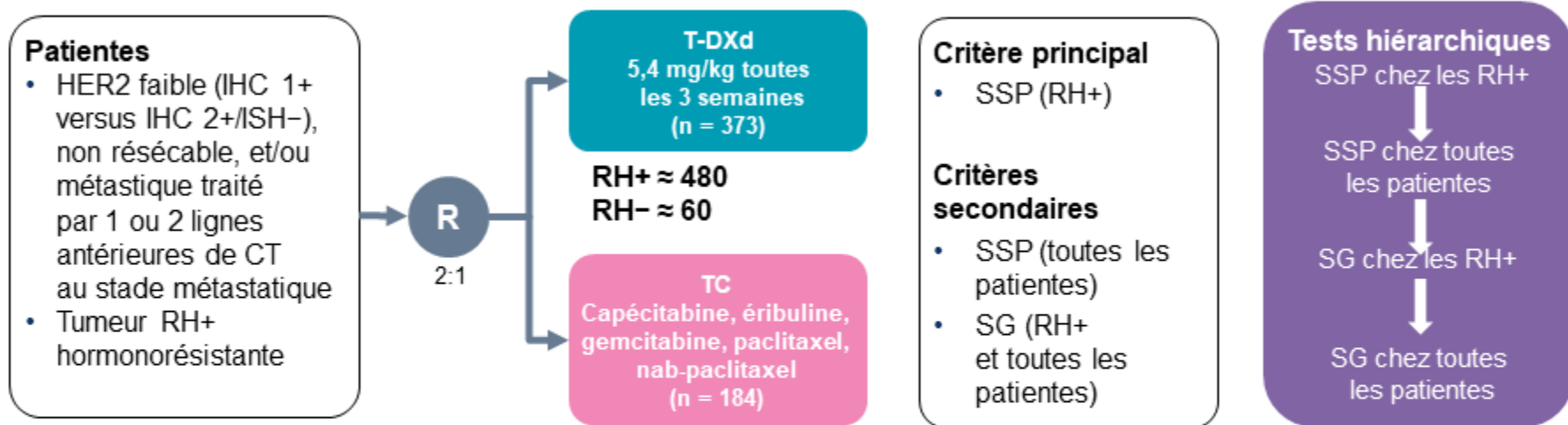
1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. **HER faible (Low)**
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

Epidémiologie tumeurs HER Faibles

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. **HER faible (Low)**
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

- Plus de la moitié des cancer du sein
 - Luminale (RH+/HER2-) : 55 %
 - Triple négatif (RH-/HER2-) : 35 %
- Profil : Taille élevée ; SBR et Ki67 élevée ; N+ (/ HER négatif)
- Discordance tumeur primitive / métastase : 29%
 - 25 % HER2 négatif sur la tumeur initiale sont HER2 Faible à la rechute métastatique
- Refaire le statut sur la tumeur initiale si ancien (relecture)
- **faire biopsie métastase +++ (FOIE ++)**
- Efficacité des ADC dans cette entité HER Faible

Première étude randomisée de phase III sur le T-DXd dans le traitement du cancer du sein HER2 faible



Facteurs de stratification

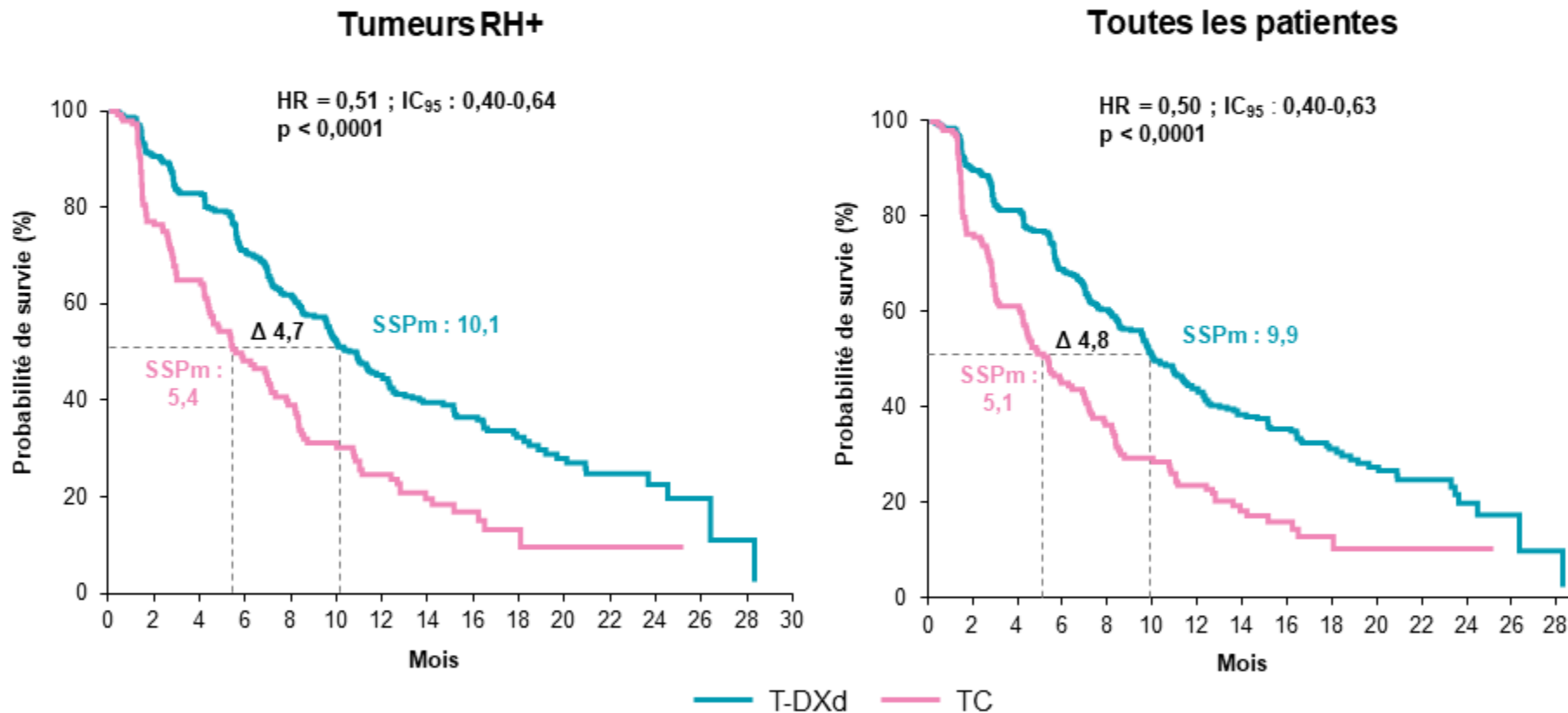
- Statut HER2 évalué de manière centralisée (IHC 1+ versus IHC 2+/ISH-)
- 1 ou 2 lignes antérieures de chimiothérapie
- RH+ (avec ou sans traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6) versus RH-

Limite d'arrêt pour la première analyse intermédiaire de la SG :
limite d'efficacité pour la supériorité : $p < 0,0075$

RH : récepteur hormonal ; IHC : immunohistochimie ; ISH : hybridation in situ ; T-DXd : trastuzumab déruxtécan ; TC : traitement au choix de l'investigateur.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
7. Avenir

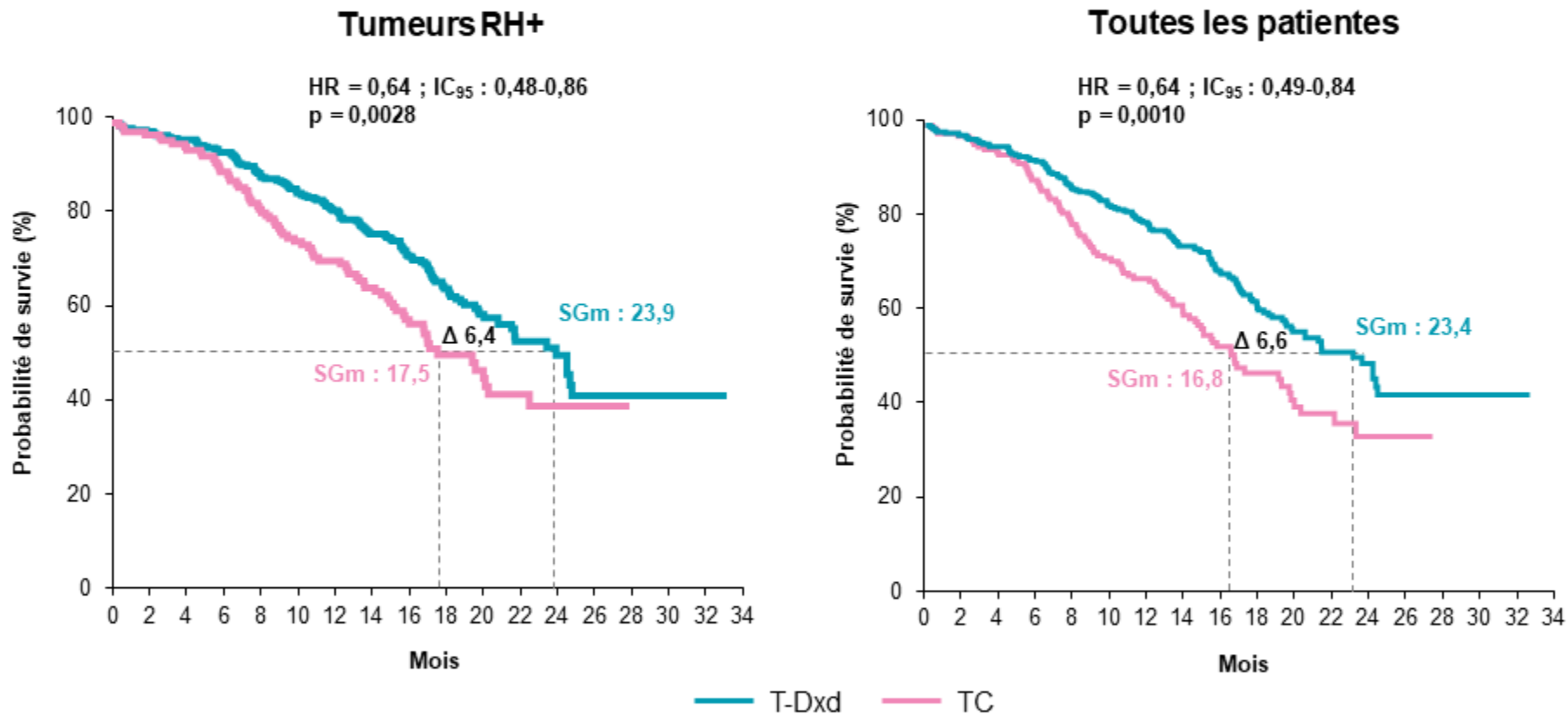
Survie sans progression



T-DXd : trastuzumab déruxtécán ; TC : traitement au choix de l'investigateur.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. **Etude DESTINY B 04**
6. Conclusion
7. Avenir

Survie globale

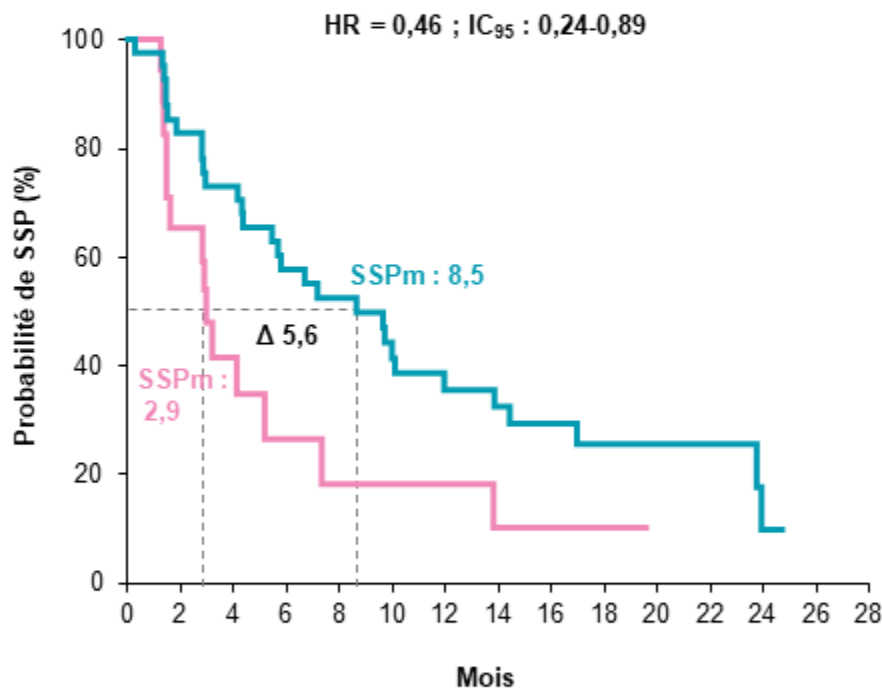


T-DXd : trastuzumab déruxtécan ; TC : traitement au choix de l'investigateur.

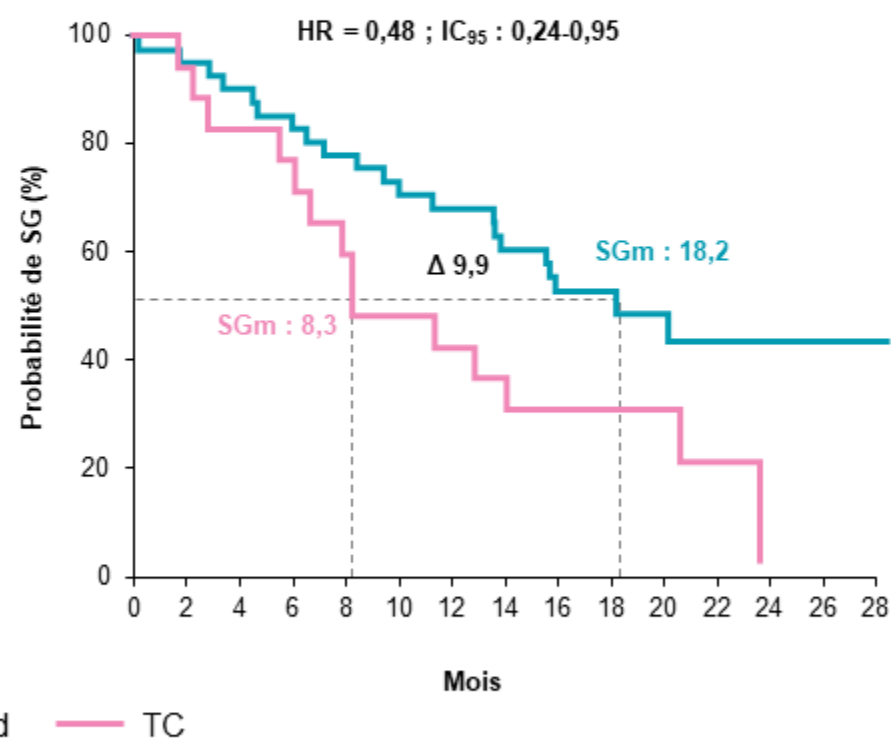
1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. **Etude DESTINY B 04**
6. Conclusion
7. Avenir

Critères d'évaluation exploratoires : SSP et SG pour les tumeurs RH-

Survie sans progression



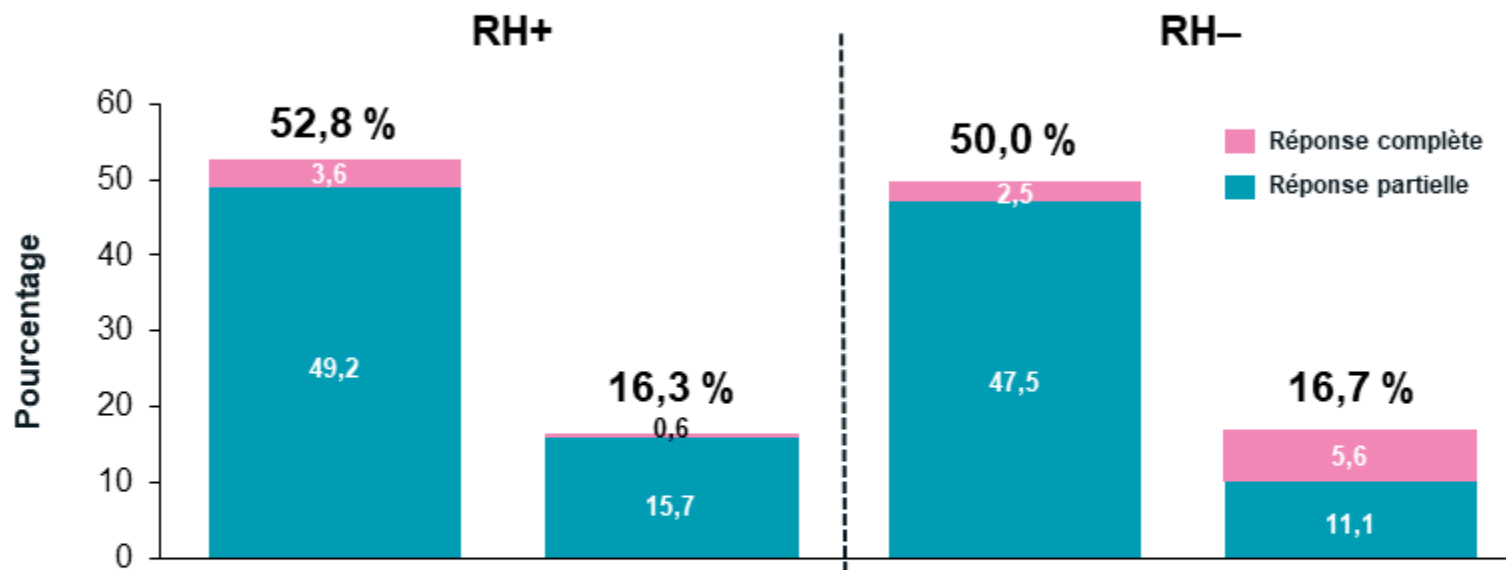
Survie globale



T-DXd : trastuzumab déruxtécán ; TC : traitement au choix de l'investigateur.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. **Etude DESTINY B 04**
6. Conclusion
7. Avenir

Taux de réponse objective



	T-DXd (n = 333)	TC (n = 166)	T-DXd (n = 40)	TC (n = 18)
Maladie stable, %	35,1	50,0	30,0	44,4
Progression, %	7,8	21,1	12,5	33,3
Non évaluable, %	4,2	12,7	7,5	5,6
Taux de bénéfice clinique, %	71,2	34,3	62,5	27,8
Durée de la réponse, mois	10,7	6,8	8,6	4,9

T-DXd : trastuzumab déruxtécan ; TC : traitement au choix de l'investigateur.

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. **Etude DESTINY B 04**
6. Conclusion
7. Avenir

Conclusion

Nouvelle entité : HER2 Faible (> 50 % des cancer du sein)

Le trastuzumab-déruxtécan (TDXd) :

Révolution dans la prise en charge cancer du sein HER2 positif et HER2 faible :

- HER2 Positive : Indication en 2ième ligne :

Accès précoce niveau 2

- HER2 Faible : Indication après une ligne de CT en situation métastatique et d'hormono-résistance

Accès précoce depuis Nov 2022

Avenir

1. Introduction
2. Anticorps drogue-conjugués
3. Etude DESTINY B 03
4. HER faible (Low)
5. Etude DESTINY B 04
6. Conclusion
- 7. Avenir**

- HER2 Positif (surexprimé):
 - DESTINY B 09 : TDXd en première ligne
 - DESTINY B 05 : TDXd en rattrapage après CT NA avec résidus tumoral
- HER2 faible :
 - DESTINY B 06 : en première ligne chimiothérapique