



Ciblage de l'HER2 : place actuelle du trastuzumab-deruxtecan

Targeting HER2: current place of trastuzumab-deruxtecan

AMZERIN M.¹, DARIF K.¹, AWADA A.² et EL M'RABET F. Z.¹

¹Service d'Oncologie médicale, CHU Mohammed VI de Tanger et Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tanger, Université Abdelmalek Essaadi, Maroc

²Service de Médecine oncologique, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles

RÉSUMÉ

L'horizon du traitement du cancer HER2 métastatique s'est élargi avec l'introduction d'une chimiothérapie intelligente, ciblant spécifiquement les cellules exprimant l'HER2. Sur le podium, le trastuzumab-déruxtecan a fait preuve d'efficacité dans le cancer du sein HER2+ et HER2 low, le cancer gastrique HER2+ et le cancer pulmonaire non à petites cellules HER2 muté. Dans cet article, nous présentons les principales études ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché dans ces indications et nous rapportons les principales toxicités qui devraient alerter les cliniciens.

Rev Med Brux 2024; 45 : 141-144

Doi : 10.30637/2024.24-001

Mots-clés : Trastuzumab Deruxtecan, HER2, maladie pulmonaire interstitielle, métastases

ABSTRACT

The development of Antibody drug conjugates ADC has expanded the landscape of cancer treatment. The most efficient ADC in metastatic HER2 disease at this date is Trastuzumab-Deruxtecan, which has demonstrated high activity in HER2+ and HER2 low breast cancer, HER2+ gastric cancer and HER2 mutant non-small cell lung cancer. In this paper, we present the main studies leading to marketing authorization in these indications and we report toxicities of interest which should alert the clinicians.

Rev Med Brux 2024; 45: 141-144

Doi: 10.30637/2024.24-001

Key words: Trastuzumab Deruxtecan, HER2, interstitial lung disease, metastasis

INTRODUCTION

L'horizon du traitement anti-HER2 s'est élargi avec l'introduction des anticorps monoclonaux conjugués aux drogues de chimiothérapie (ADC *Antibody Drug Conjugate*) qui ont fait preuve de leur efficacité dans plusieurs indications.

Le trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) est un anticorps (Ac) monoclonal associé à un cytotoxique appartenant à la famille des anti-topoisomérase 1. La liaison cytotoxique-Ac est maintenue par un tétrapeptide stable qui se clive une fois le complexe est internalisé par la cellule tumorale. Ce clivage a lieu par le biais des enzymes lysosomales dont certaines sont surexprimées dans les cellules cancéreuses. Le T-DXd a la particularité d'avoir un haut ratio cytotoxique/Ac (C/A=8) ce qui permet de libérer une charge cytotoxique importante ayant la capacité de traverser la membrane cellulaire pour attaquer les cellules tumorales avoisinantes¹. Il est actuellement indiqué dans le cancer du sein HER2+ et HER2 low (HER2 1+ ou 2+

par immunohistochimie et gène HER-2 non amplifié), le cancer gastrique HER2+ et le carcinome pulmonaire non à petites cellules CNPC HER2 muté.

LE CANCER DU SEIN HER2+ (GÈNE HER2 AMPLIFIÉ)

Destiny-Breast 01 est la première phase II évaluant l'efficacité du T-DXd chez les patientes suivies pour un cancer du sein avancé HER2+ et ayant déjà reçu le trastuzumab et le TDM-1. Il s'agit d'un essai multicentrique à deux étapes. La première destinée à définir la dose recommandée pour l'étape 2. Trois niveaux de dose ont été testés : 5,4 mg/Kg, 6,4 mg/Kg et 7,4 mg/Kg. Le niveau de dose recommandé sur la base de la balance bénéfico-risque était 5,4 mg/Kg/21j. Durant la 2^e étape, l'objectif primaire était la réponse objective (RO). Sur les 184 patientes incluses, 65% des patientes avaient reçu le pertuzumab. Les patientes avaient reçu en moyenne 6 lignes thérapeutiques antérieures [2-27]. Deux cohortes étaient explorées : les patientes dont la maladie a progressé sous TDM-1 et les patientes chez

qui le TDM-1 a été arrêté pour une raison autre que la progression. Le taux de RO était de 61%, comparable dans les deux cohortes². Ces résultats ont mené à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la molécule dans cette indication. Ensuite, deux essais phases III ayant comme objectif primaire la survie sans progression (SPP) ont été lancés en parallèle. *Destiny-Breast 02* a comparé le T-DXd au choix du physicien à partir de la 3^e ligne³ et *Destiny-Breast 03* a évalué le T-DXd face au TDM-1 (ADC de la première génération) en 2^e ligne⁴. Les deux essais étaient positifs. Face au TDM-1, le T-DXd a quadruplé la SSP et les taux de RO étaient impressionnants dans les deux essais (tableau). Dès lors, le T-DXd est indiqué après une ou deux lignes de thérapie anti HER2.

Dans le groupe des Her2 low (HER2 1+ ou 2+ avec FISH négative), constituant 60% du cancer du sein (la majorité ont une expression des récepteurs hormonaux) et en dehors de mutations actionnables (PI3K, BRCA), l'apport des thérapies ciblées reste limité; seuls les anti CDK4/6 et les inhibiteurs mTOR ayant fait preuve d'efficacité dans les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux. Le T-DXd a été testé dans ce sous-groupe dans un essai phase III avec deux cohortes (RH+ et RH-), face à la chimiothérapie. L'ADC était nettement supérieur et les marges de différence étaient comparables dans les deux cohortes sauf pour la survie globale (SG) où le bénéfice était plus marqué chez les RH-⁵ (tableau).

LE CANCER GASTRIQUE

Dans le cancer gastrique avancé, l'HER2 est surexprimé dans 15-20% des cas, ce qui en fait une cible thérapeutique intéressante. Cependant, les anti Her2 classiques - hors le trastuzumab - n'ont pas fait preuve d'une grande efficacité vu l'hétérogénéité intra-tumorale de la surexpression de l'HER2 pouvant atteindre les 30%¹. Le seul ADC prometteur est le T-DXd grâce à ses caractéristiques biologiques. L'AMM a été obtenue sur la base de l'étude phase II randomisée, *Destiny Gastric-01*, menée exclusivement chez la population asiatique au-delà de la 2^e ligne, après trastuzumab⁶. Dans cet essai, le T-DXd était plus efficace en RO, en SSP et en SG par rapport à une monothérapie à base de paclitaxel ou d'irinotécan (tableau). Par la suite, la confirmation de l'activité du T-DXd chez la population euro-américaine a fait l'objet d'une Phase II monobras, en 2^e ligne où l'efficacité était comparable⁷. Actuellement, il est indiqué en 2^e ligne, à la dose de 6,4 mg/Kg/21j, après

progression sous traitement de 1^{er} ligne contenant le trastuzumab. A noter aussi que T-DXd a montré une activité tumorale prometteuse dans le cancer du côlon métastatique HER2+⁸.

LE CNPC HER2 MUTÉ

La mutation activatrice HER2 est présente dans 1-3% des CNPC pulmonaires, surtout chez les femmes et les patients jamais ou peu fumeurs. Chez la moitié des patients, le type de mutation le plus fréquent est l'insertion dans l'exon 20⁹.

L'efficacité du T-DXd a été d'abord évaluée dans une phase II monobras, *Destiny-Lung 01*, après un traitement de première ligne à base de sels de platine, à la dose de 6,4mg/Kg/21j donnant un taux de RO dépassant les 50%¹⁰. La *Destiny-Lung 02*, est une phase II randomisée en double aveugle visant à comparer deux doses de T-DXd. 5,4 mg/Kg vs 6,4 mg/Kg¹¹. La dose élevée était légèrement supérieure en RO (tableau) mais au prix d'une toxicité beaucoup plus importante. La pneumopathie interstitielle (PI) est survenue chez 12,9 et 28% des patients respectivement. Le bénéfice était obtenu quel que soit le type de mutation activatrice. Le rapport bénéfice-risque était en faveur de la dose de 5,4 mg/Kg/21j qui a fait l'objet de l'AMM.

LA TOXICITÉ DU T-DXd

Les effets secondaires classiques du T-DXd les plus fréquents sont la neutropénie et les nausées. Mais la toxicité émergente la plus redoutée est l'atteinte pulmonaire interstitielle qui est plus fréquente avec le T-DXd qu'avec les autres anti-HER2. Le mécanisme physiopathologie de sa survenue n'est pas très bien élucidé. D'après des études précliniques, le T-DXd a été détecté dans les macrophages alvéolaires HER2-, exprimant la cathepsine B qui exerce le rôle de clivage de la molécule¹. Curieusement, même si la PI paraît liée à la dose, il y en a moins dans les essais *Destiny-Gastric* où la dose est plus élevée. Les facteurs de risque de la survenue de la PI seraient une dose >6,4mg/Kg, une saturation en O2 <95, la présence de comorbidités pulmonaires, l'insuffisance rénale, l'âge < 65 ans et l'origine japonaise^{12,13}. Les cliniciens doivent avoir une approche avant-gardiste par rapport à la PI et être vigilants à toute symptomatologie pulmonaire même en présence de primitif ou de métastases pulmonaires. Le traitement repose principalement sur les corticoïdes et le traitement par T-DXd est définitivement arrêté à partir d'une PI de grade 2.

Tableau

Principaux essais évaluant le T-DXd dans le cancer du sein, cancer gastrique et CNPC.

	Destiny Gastric-01	Destiny Gastric-02	Destiny-Lung -01	Destiny-Lung -02	Destiny-Breast 01	Destiny-Breast 02 (HER2+)	Destiny-Breast 03 (HER2+)	Destiny Breast 04 (HER2 low)
Estomac								
	PIIR	PII	PII	PIIR double aveugle	PII	PIIIR	PIIIR	PIIIR
	≥ 3 ^e ligne	2 ^e ligne	≥ 2 ^e ligne	≥ 2 ^e ligne	≥ 3 ^e ligne (HER2+)	≥ 3 ^e ligne (HER2+)	2 ^e ligne (HER2+)	Toutes les lignes (majorité ≥ 3 ^e ligne)
	T-DXd 6,4mg/Kg/21j	T-DXd 6,4mg/Kg/21j	T-DXd 6,4mg/Kg/21j	T-DXd 5,4mg/Kg/21j	T-DXd 5,4mg/Kg/21j	T-DXd 5,4mg/Kg/21j	T-DXd 5,4mg/Kg/21j	capecitabine, eribulin, gemcitabine, paclitaxel, or nab-paclitaxel
	Choix du physicien	NA	NA	T-DXd 6,4mg/Kg/21j	Capécitabine-Trastuzumab	Capécitabine-Lapatinib	TDM-1 3,6mg/Kg	Choix du physicien (Capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel, ou nab-paclitaxel)
	RO	RO	RO	RO	RO	SSP	SSP	SSP
	43 vs 12	42	55	49 vs 56	60,9	70 vs 29	79 vs 35	ITT: 52,3 vs 16,3 RH+: 52,6 vs 16,3 (Δ= 36,3) RH-: 50 vs 16,7 (Δ=33,3)
	11,3 vs 3,9	8,1	9,3	16,8 vs NE	14,8	19,6 vs 8,3	36,6 vs 23,8	ITT: 10,7 vs 6,8 RH+: 10,7 vs 6,8 (Δ= 3,9) RH-: 8,6 vs 4,9 (Δ=3,7)
	5,6 vs 3,5 HR=0,47 [0,31-0,71]	5,6	8,2	9,9 vs 15,4	16,4	17,8 vs 6,9 HR=0,36 [0,28-0,45] p<0,0001	28,8 vs 6,8 HR=0,33 [0,26-0,43] p<0,0001	ITT: 9,9 vs 5,1 HR=0,5 p<0,001 RH+: 10,1 vs 5,4 (Δ=4,7) HR= 0,51 p<0,001 RH-: 8,5 vs 2,9 (Δ=5,6) HR=0,46
	12,5 vs 8,4 HR=0,59 [0,39-0,88] p=0,01	12,1	17,8	19,5 vs NA	86% à 12 mois	39,2 vs 26,5 HR=0,66 [0,50-0,86] p=0,0021	NR vs NR HR=0,64	ITT: 23,4 vs 16,8 HR=0,64 p:0,001 RH+: 23,9 vs 17,5 (Δ=6,4) HR=0,64 p:0,003 RH-: 18,2 vs 8,3 (Δ=9,9) HR=0,48
	100 vs 98	99	97	96 vs 100	99,5	98 vs 92	99 vs 95	99,5 vs 98,3
	85,6 vs 56,5	55	46	38,6 vs 58	48,4	41 vs 31	56 vs 52	52,6 vs 67,4
	10 vs 0	10	26	12,9 vs 28	13,6	10 vs 1%	15 vs 3	12,1 vs 0,6
	1 vs 0	2	2	1 vs 1	2	2 vs 0	0	7 vs 0
Sein								

RO : Réponse objective; SSP : Survie sans progression ; SG : Survie globale; Gr : Grade; PI : Pneumopathie interstitielle; ITT : Intention de traiter.

CONCLUSION

Grâce à cette chimiothérapie ciblée, nous assistons à des réponses objectives impressionnantes et à des médianes de survie non négligeables. Plusieurs études sont en cours afin de remonter dans la stratégie thérapeutique à des lignes plus précoces et avec une vision curative.

Conflicts d'intérêt : Dr Amzerin : Consultance pour les firmes : Roche, AstraZeneca, Pfizer, MSD, Janssen Oncology ; Invitation à des conférences par Pfizer, Promotion Maghreb.

Dr Awada : Advisory role : Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi, Eisai, Genomic Health, Hengrui, Innate, Ipsen, Leo Pharma, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Seattle Genetics, Menarini ; Speaker fees : Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi, Eisai, Genomic Health, Ipsen, Leo Pharma, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Seattle Genetics ; Research grants to my Institute : BMS, Roche.

Dr El M'Rabet : Consultance pour MSD, AstraZeneca, Pfizer, Janssen Oncology, Novartis, Sothema ; Invitation à des conférences par Pierre Fabre, Sothema, Sun Pharma



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. Shitara K, Baba E, Fujitani K, Oki E, Fujii S, Yamaguchi K. Discovery and development of trastuzumab deruxtecan and safety management for patients with HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2021;24(4):780-9.
2. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F *et al.* DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21.
3. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1773-85.
4. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105-17.
5. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E *et al.* DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
6. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D *et al.* DESTINY-Gastrico1 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-30.
7. Van Cutsem E, Di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S *et al.* Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastrico2): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):744-56.
8. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H *et al.* Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun*. 2023;14(1):3332.
9. Vathiotis IA, Bafaloukos D, Syrigos KN, Samonis G. Evolving Treatment Landscape of HER2-mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Trastuzumab Deruxtecan and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1286.
10. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J *et al.* DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(3):241-51.
11. Goto K, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(31):4852-63.
12. Hoe HJ, Solomon BJ. Optimizing Dosing of Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Reminder That More Is Not Always Better. *J Clin Oncol*. 2023;41(31):4849-51.
13. Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S *et al.* Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open*. 2022;7(4):100554.

Travail reçu le 3 janvier 2024 ; accepté dans sa version définitive le 11 janvier 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. AMZERIN

CHU Mohammed VI de Tanger
Centre d'Oncologie

Route de Rabat, Km 16, Gzenaya - 90000 Tanger, Maroc

E-mail : m.amzerin@uae.ac.ma