

Trastuzumab déruxtécan versus trastuzumab emtansine dans le cancer du sein : résumé en langage simple de l'étude DESTINY-Breast03

Javier Cortés¹

¹Département d'oncologie, Centre international contre le cancer du sein (*Oncology Department, International Breast Cancer Center, IBCC*), Pangaea Oncologie, Groupe Qiron, Barcelone, Espagne

Première version soumise le : 12 mai 2023 ; Accepté pour la publication : 21 septembre 2023 ; Publication en ligne : À confirmer

Résumé

Quel est l'objet de ce résumé ?

Il s'agit du résumé d'une publication concernant l'étude DESTINY-Breast03, qui est parue dans la *New England Journal of Medicine* en mars 2022. L'étude incluait 524 patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé HER2 positif, c'est-à-dire qui présentait des niveaux élevés d'une protéine dénommée HER2. Tous les participants de cette étude présentaient un cancer qui s'était aggravé après les traitements précédents. Le traitement qui avait été administré aux participants auparavant était l'association d'un médicament dénommé le trastuzumab, avec un type de chimiothérapie dénommé taxane. Les chercheurs souhaitaient savoir si un médicament, dénommé trastuzumab déruxtécan (T-DXd), pouvait être plus efficace que le traitement standard pour améliorer le cancer des participants. Le traitement standard est un médicament dénommé trastuzumab emtansine (T-DM1). Les chercheurs ont examiné les résultats de cette étude avant qu'elle ne soit terminée. Voici un résumé de ces résultats.

Quels ont été les résultats ?

Les chercheurs menant cette étude ont observé que le risque de décès ou d'aggravation du cancer des participants était réduit de 72 % dans le groupe T-DXd, par rapport au groupe T-DM1. C'est ce que l'on appelle la survie sans progression.

Au total, 79,7 % des participants du groupe T-DXd montraient une réduction significative ou une disparition de leur tumeur, par rapport à 34,2 % dans le groupe T-DM1.

Pendant l'étude, 10,9 % des participants ayant reçu le T-DXd ont montré des problèmes médicaux graves liés au médicament, par rapport à 6,1 % de ceux ayant reçu le T-DM1.

Parmi les participants ayant reçu le T-DXd, 10,5 % d'entre eux ont montré une pneumopathie interstitielle ou une pneumonie liée au médicament, par rapport à 1,9 % de ceux ayant reçu le T-DM1. La PI et la pneumonie sont des problèmes pulmonaires potentiellement graves.

Lorsque les chercheurs ont examiné les résultats la première fois, ils n'ont pas pu s'assurer que le T-DXd permettait aux participants de survivre globalement plus longtemps que le T-DM1. Toutefois, lorsqu'ils ont examiné les résultats ultérieurement au cours de l'étude, ils ont constaté que le T-DXd permettait aux participants de survivre globalement plus longtemps que le T-DM1. Ces résultats plus récents ont été publiés séparément, et ne font pas partie du présent résumé. Un lien vers des informations complémentaires concernant ces résultats plus récents se trouve à la fin de ce résumé.

Que signifient les résultats ?

Le T-DXd a donné aux participants un bénéfice significatif global par rapport au T-DM1. Le T-DXd pourrait être une option thérapeutique chez les personnes présentant un cancer du sein HER2 positif avancé qui ont été précédemment traitées.

Qui devrait lire cet article ?

Ce résumé peut être utile aux patients présentant un cancer du sein HER2 positif, aux membres de leur famille et aux soignants. Il peut également être utile aux défenseurs des patients et aux professionnels de santé, notamment ceux qui recherchent des options thérapeutiques pour les patients présentant un cancer du sein HER2 positif.

Sur quelle publication originale est basé ce résumé ?

Le titre complet de la publication originale dans le *New England Journal of Medicine* est le suivant : *Trastuzumab deruxtecán versus trastuzumab emtansine for breast cancer* (trastuzumab déruxtécán versus trastuzumab emtansine dans le cancer du sein).

Vous pouvez lire la publication originale gratuitement à l'adresse suivante : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

Qui a parrainé cette étude clinique ?

Daiichi Sankyo Co., Ltd et AstraZeneca ont financé cette étude. Elle a été conçue et menée par Daiichi Sankyo Co., Ltd, pour ce qui concerne le recueil et l'analyse des données, et a été approuvée par le comité d'éthique de chacun des sites participants. En mars 2019, AstraZeneca a conclu un accord de collaboration avec Daiichi Sankyo Co., Ltd, pour le trastuzumab déruxtécán (T-DXd). Tous les auteurs et tous les promoteurs ont assisté à l'interprétation des données, à la rédaction du compte rendu, à l'examen du manuscrit et ont donné leur approbation finale pour la soumission du manuscrit pour publication.

Qu'est-ce qu'un cancer du sein HER2 positif avancé ?

Chez les personnes présentant **un cancer du sein**, l'organisme n'est pas en mesure de contrôler la croissance des cellules anormales dans le sein. Ces cellules supplémentaires forment des tumeurs qui peuvent se propager dans d'autres parties de l'organisme.

HER2 est une protéine qui se trouve à la surface de certaines cellules. Un cancer du sein présentant des taux élevés d'HER2 est qualifié de **cancer du sein HER2 positif**.

Les cellules d'un cancer du sein HER2 positif se développent le plus souvent rapidement et se propagent dans d'autres parties de l'organisme. Lorsque cela survient, on parle de **cancer du sein HER2 positif avancé**.

Quel est le traitement habituel des personnes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif avancé ?

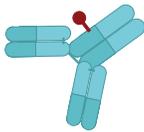
Actuellement, une chimiothérapie détruisant les cellules cancéreuses est utilisée pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif avancé.

Il existe également des traitements qui ne sont pas des chimiothérapies, spécifiquement administrés chez les personnes présentant un cancer du sein HER2 positif. L'un de ces traitements est le trastuzumab. Le trastuzumab est un anticorps élaboré par l'homme, qui se fixe à la protéine HER2 et bloque le développement des tumeurs. Le trastuzumab emtansine (T-DM1) est un autre traitement fréquemment utilisé pour le traitement du cancer du sein HER2 positif. Le T-DM1 contient du trastuzumab ainsi qu'un médicament chimiothérapeutique.

Malgré le traitement par ces médicaments, le cancer réapparaît souvent. C'est pourquoi les chercheurs tentent de découvrir de nouveaux médicaments, avec de nouvelles façons de traiter le cancer du sein HER2 positif avancé.

Qu'est-ce que le trastuzumab emtansine (T-DM1) ?

Le T-DM1 est :



un médicament composé de deux parties. Une partie est constituée par le trastuzumab, qui se fixe aux protéines HER2 se trouvant à la surface des cellules tumorales. L'autre partie est une chimiothérapie. Lorsque le T-DM1 pénètre dans l'organisme, la partie trastuzumab se fixe aux cellules tumorales, ce qui permet au T-DM1 de délivrer une dose de chimiothérapie directement dans les cellules et de les détruire.

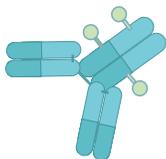


Le médicament est administré sous forme de perfusion intraveineuse.

Le T-DM1 était déjà autorisé chez les patients de certains pays lorsque cette étude a débuté. Au début de cette étude, le T-DM1 était le traitement standard des patients dont le cancer était réapparu après la première thérapie administrée.

Qu'est-ce que le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) ?

Le médicament à l'étude, T-DXd, est :



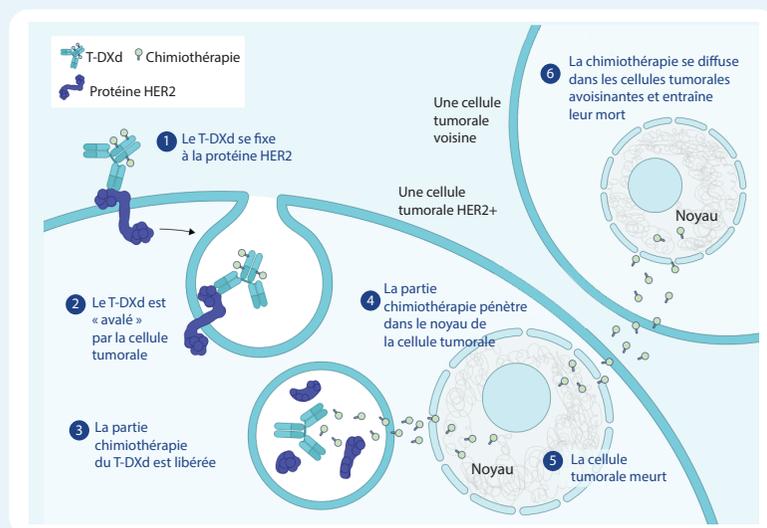
constitué également de deux parties : le trastuzumab et une chimiothérapie. Le **T-DXd** est comparable au **T-DM1**, à l'exception du fait qu'il porte une chimiothérapie différente, et une quantité plus importante de chimiothérapie.



Le médicament est administré sous forme de perfusion intraveineuse.

Les chercheurs souhaitent savoir dans quelle mesure le T-DXd était efficace par rapport au T-DM1, mais également dans quelle mesure il était sûr.

Quel est le mécanisme d'action supposé du T-DXd ?



Des informations détaillées concernant la manière dont le T-DXd est censé agir se trouvent à l'adresse suivante : <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0245>.

À propos de l'étude DESTINY-Breast03



Objectifs de l'étude

- Déterminer si le T-DXd est plus efficace que le T-DM1 chez les personnes présentant un cancer du sein HER2 positif avancé
- Déterminer si le T-DXd est sûr chez les personnes présentant un cancer du sein HER2 positif avancé



- En cours, commencée en juillet 2018
- Résultats analysés en mai 2021

524
participants

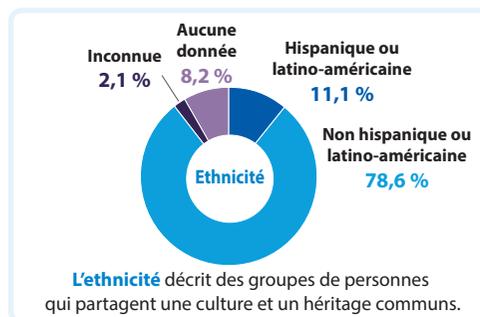
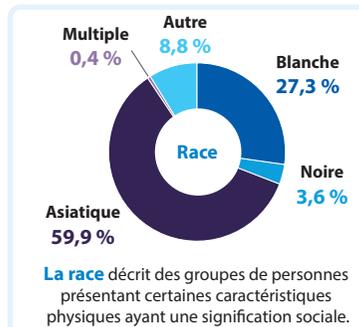
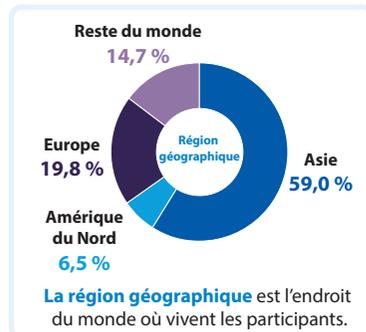


Cette étude suit un **schéma ouvert**. Ce terme signifie que tous les participants, les chercheurs et les médecins connaissent le traitement administré à chaque participant.

À propos des participants à l'étude DESTINY-Breast03

Les participants de cette étude présentaient les caractéristiques suivantes :

20 à 83
ans



Tous les participants à l'étude :

- ✓ présentait un cancer du sein HER2 positif **localement avancé** ou **métastatique**
- ✓ avaient montré une aggravation de leur cancer après avoir reçu un ou deux traitements différents : le trastuzumab et un type de chimiothérapie dénommée taxane

Localement avancé : le cancer s'est propagé dans les parties de l'organisme proches de l'organe où il a commencé.

Métastatique : le cancer s'est propagé dans les parties distantes de l'organisme.

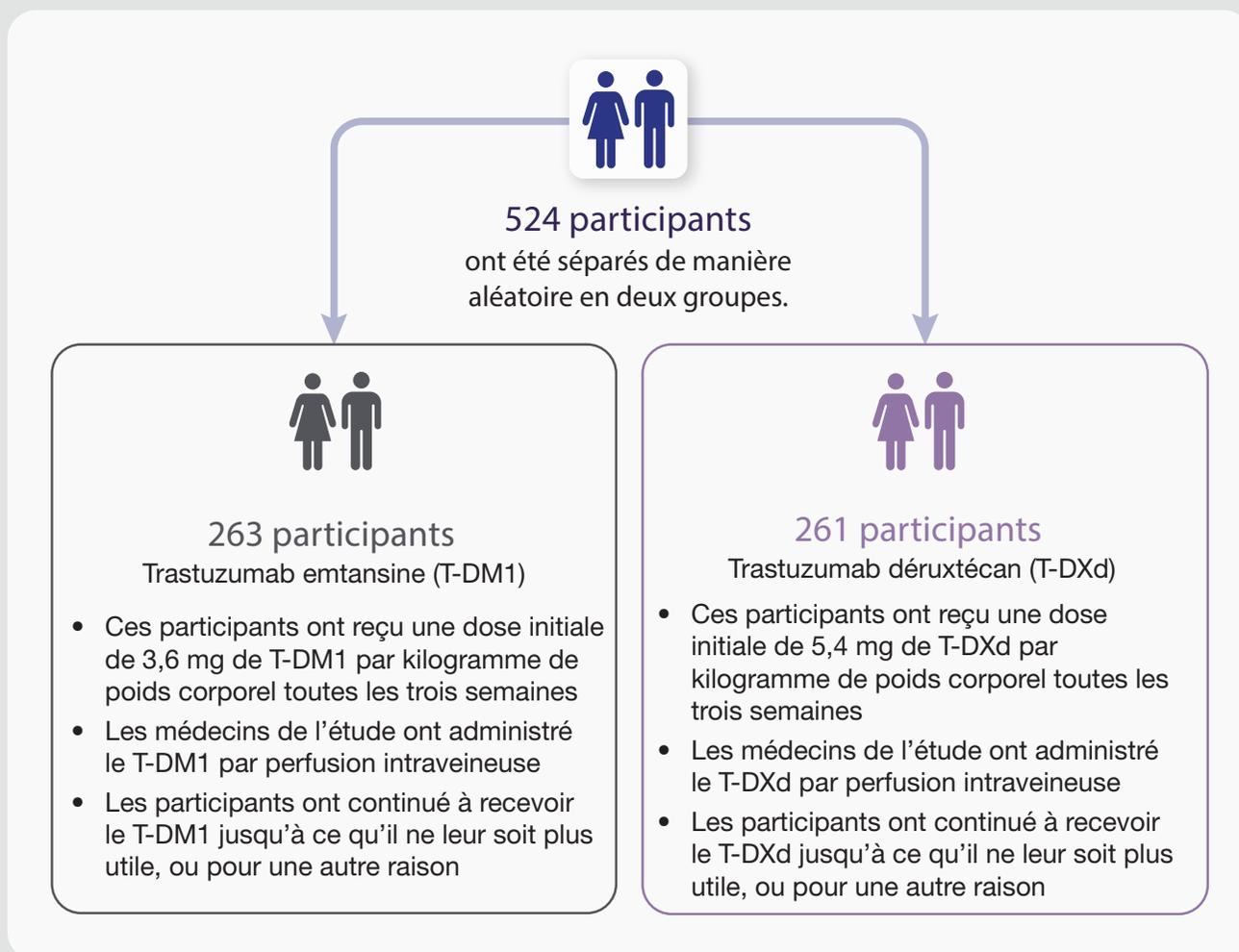
Aucun des participants à l'étude :

- ✗ n'avait reçu antérieurement un type de traitement similaire au T-DXd ou T-DM1 pour leur cancer avancé
 - Ce type de traitement est dénommé *conjugué anticorps-médicament*
- ✗ n'avait eu besoin précédemment de stéroïdes pour traiter une **pneumonie** ou une **pneumopathie interstitielle (PI)** non infectieuse
- ✗ ne montrait une suspicion de PI ou de pneumonie lors de l'entrée dans l'étude
- ✗ ne présentait une tumeur du cerveau se manifestant par des symptômes ou nécessitant un traitement

Pneumonie : inflammation du tissu pulmonaire.

Pneumopathie interstitielle (PI) : groupe de maladies non infectieuses du poumon pouvant entraîner une cicatrisation et une rigidité des poumons.

Comment s'est déroulée l'étude ?



Quels ont été les résultats ?

Pour comparer l'efficacité du T-DXd et du T-DM1, les chercheurs devaient répondre à plusieurs questions.

L'une de ces questions consistait à savoir si le médicament entraînait une diminution ou une disparition des tumeurs chez les participants. Pour mesurer cela, un ensemble de règles dénommé Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*) a été utilisé. Les critères RECIST ont permis de classer la manière dont chaque tumeur répondait au traitement. Les catégories étaient les suivantes :

- Réponse complète : la tumeur a totalement disparu
- Réponse partielle : la tumeur a été réduite d'au moins 30 %
- Maladie stable : la tumeur est restée à la même taille, mais ne s'est pas aggravée
- Progression de la maladie : la tumeur est devenue plus importante et s'est aggravée

Le T-DXd a-t-il aidé les participants à vivre plus longtemps sans que leur cancer s'aggrave ?

OUI

Le T-DXd a réduit le risque que les patients meurent du cancer ou que leur cancer s'aggrave de **72 %** par rapport au T-DM1.



75,8 % des participants du groupe T-DXd étaient encore en vie sans que leur cancer ne se soit aggravé après 12 mois.

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont calculé **la survie sans progression**. Cela correspond à la durée pendant laquelle les participants ont vécu sans que leur cancer s'aggrave après avoir reçu le traitement.



34,1 % des participants du groupe T-DM1 étaient encore en vie sans que leur cancer ne se soit aggravé après 12 mois.

Un nombre plus important de participants ont-ils montré une réponse complète ou partielle au T-DXd ?

OUI



79,7 % des participants ont montré une réponse complète ou partielle au T-DXd.

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont calculé **la réponse globale**. Cela correspond au nombre de participants dont les tumeurs ont répondu au traitement au cours de l'étude. Les chercheurs ont effectué ce calcul en analysant des imageries des tumeurs des participants.



34,2 % des participants ont montré une réponse complète ou partielle au T-DM1.

Le T-DXd a-t-il aidé les participants à vivre plus longtemps ?

Lorsque les résultats ont été analysés, les chercheurs ne pouvaient pas encore être certains que le T-DXd aidait les participants à survivre plus longtemps.



94,1 % des participants du groupe T-DXd étaient encore en vie après 12 mois.

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont calculé **la survie globale**. Cela correspond à la durée pendant laquelle les participants vivent après avoir reçu le T-DXd ou le T-DM1.



85,9 % des participants du groupe T-DM1 étaient encore en vie après 12 mois.

Lorsque les chercheurs ont examiné les résultats ultérieurement au cours de l'étude, ils ont constaté que T-DXd permettait aux participants de survivre globalement plus longtemps qu'avec le T-DM1. Ces résultats plus récents ont été publiés séparément, et ne font pas partie de ce résumé. Un lien vers des informations complémentaires concernant ces résultats plus récents se trouve à la fin du présent résumé.

Combien de participants ont-ils présenté des événements indésirables liés au médicament ?

Dans ce résumé, les problèmes médicaux survenus au cours de l'étude sont désignés par le terme « événements indésirables ». Un événement indésirable est considéré comme « grave » quand il menace la vie du patient, provoque des problèmes durables ou que le participant doit recevoir des soins à l'hôpital.

Les événements indésirables que les médecins considèrent comme éventuellement liés aux traitements à l'étude sont présentés ci-dessous. Ils sont désignés par le terme « événements indésirables liés au médicament ». Des recherches importantes sont nécessaires pour s'assurer que l'événement indésirable est réellement lié à un médicament à l'étude.

Les problèmes médicaux présentés ci-dessous sont exclusivement survenus chez les participants ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Ceux-ci comprennent les 257 participants ayant reçu le T-DXd, et les 261 participants ayant reçu le T-DM1.

Combien de participants ont-ils présenté des événements indésirables liés au médicament ?



T-DXd

98,1 %

(252 participants sur 257)

Combien de participants ont-ils présenté des événements indésirables graves liés au médicament ?



10,9 %

(28 participants sur 257)

Combien de participants ont-ils quitté l'étude à cause d'événements indésirables liés au médicament ?



12,8 %

(33 participants sur 257)

T-DM1



86,6 %

(226 participants sur 261)



6,1 %

(16 participants sur 261)



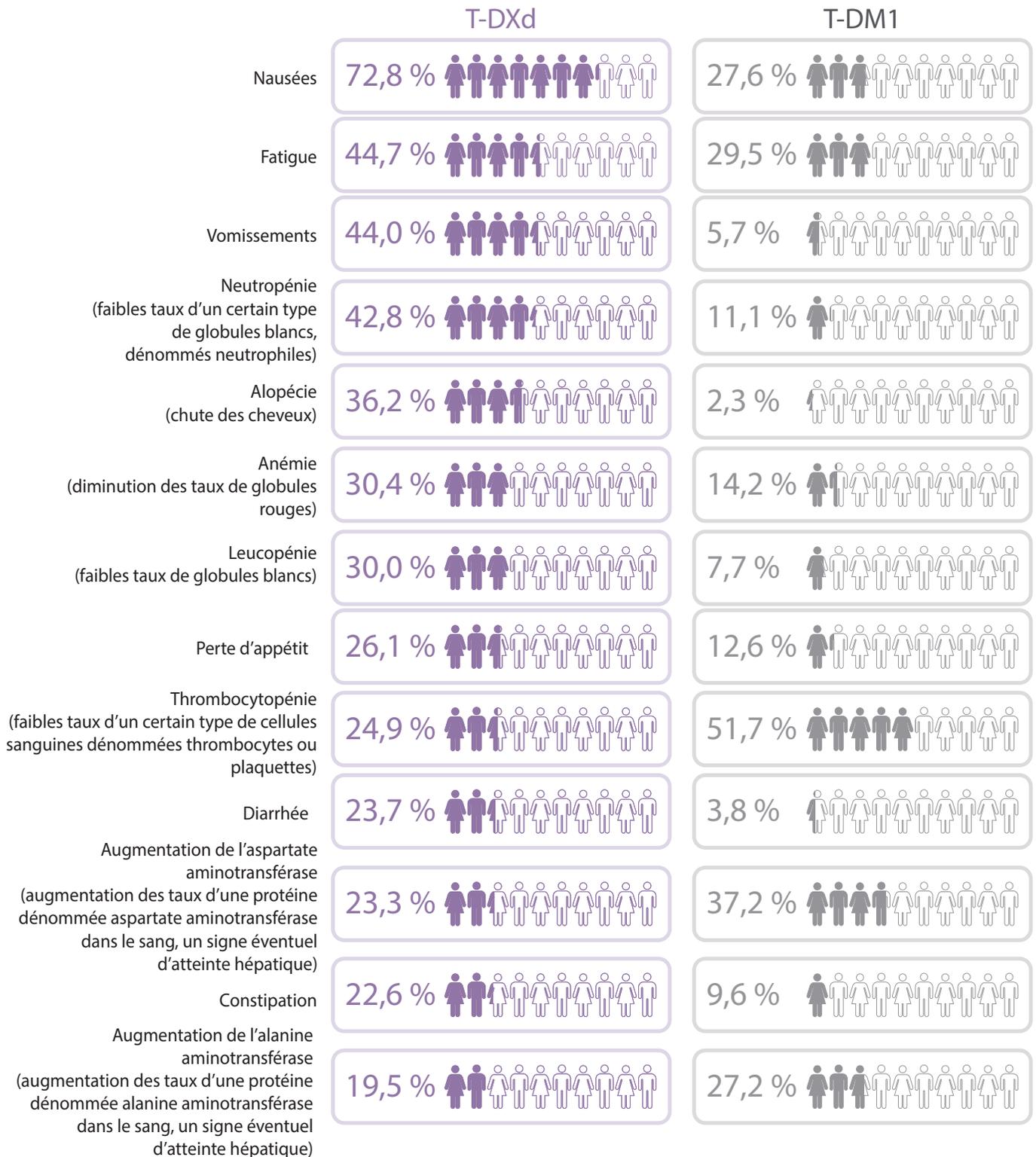
5,0 %

(13 participants sur 261)

Aucun participant de l'étude n'est décédé à la suite d'un événement indésirable lié au médicament.

Quels ont été les événements indésirables liés au médicament les plus fréquents ?

Les événements indésirables liés au médicament les plus fréquents sont présentés ci-dessous. D'autres événements indésirables liés au médicament sont survenus, mais chez un moins grand nombre de participants. Certains participants peuvent avoir développé plusieurs événements indésirables liés au médicament.

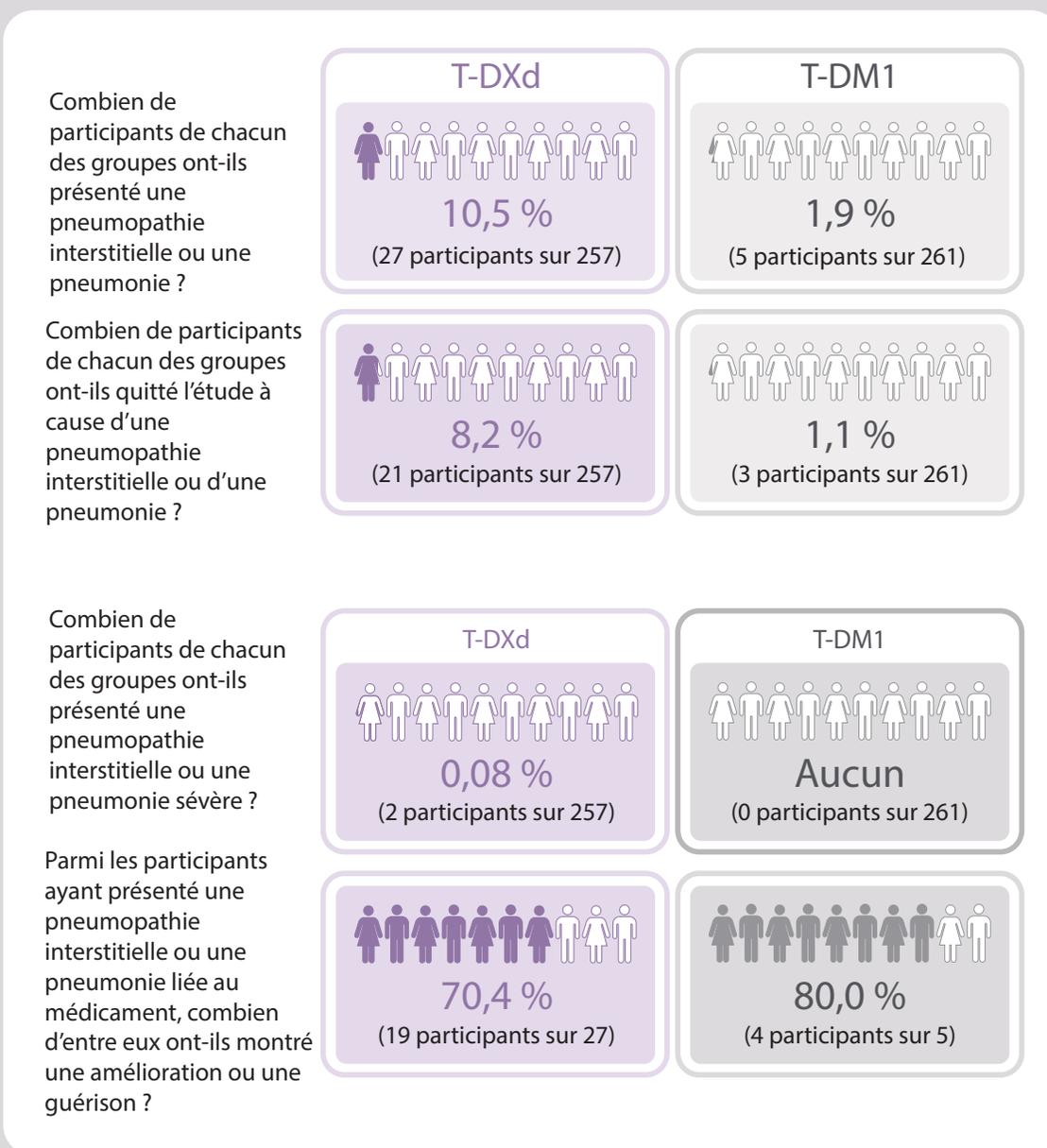


Quels événements indésirables d'intérêt particulier les participants ont-ils présentés ?

Au cours de cette étude, les chercheurs ont souhaité examiner si les participants avaient présenté les mêmes événements indésirables que ceux observés dans le précédent essai sur le T-DXd. Ces événements ont été dénommés « événements indésirables d'intérêt particulier ».

L'un de ces événements indésirables d'intérêt particulier était la pneumopathie interstitielle (PI), qui provoque une cicatrisation des poumons. Cela rend la respiration difficile et diminue la quantité d'oxygène dans le courant sanguin. La pneumonie, un autre événement indésirable d'intérêt particulier, survient lorsque les poumons sont gonflés ou irrités.

Si les participants présentaient l'un de ces symptômes pendant l'étude, notamment une fièvre, une toux ou un essoufflement, l'administration du T-DXd était interrompue immédiatement. Si les symptômes étaient au minimum modérés, les participants devaient arrêter définitivement de recevoir le T-DXd, et commencer à prendre des stéroïdes.



Aucun des participants n'a présenté de PI engageant le pronostic vital ou n'est décédé de PI.

Que signifient les résultats ?

- Le T-DXd a réduit le risque que les patients meurent du cancer ou que leur cancer s'aggrave de 72 % par rapport au T-DM1.
- Un plus grand nombre de participants du groupe T-DXd (79,7 %) ont montré une réponse complète ou partielle, par rapport aux participants du groupe T-DM1 (34,2 %).
- Lorsque les chercheurs ont examiné les résultats la première fois, ils n'ont pas pu s'assurer que le T-DXd permettait aux participants de survivre globalement plus longtemps que le T-DM1. Toutefois, lorsqu'ils ont examiné les résultats ultérieurement au cours de l'étude, ils ont constaté que le T-DXd permettait aux participants de survivre globalement plus longtemps que le T-DM1. Ces résultats plus récents ont été publiés séparément, et ne font pas partie du présent résumé. Un lien vers des informations complémentaires concernant ces résultats plus récents se trouve à la fin de ce résumé.
- D'une manière générale, 10,9 % des participants ayant reçu le T-DXd ont montré des événements indésirables graves liés au médicament, contre 6,1 % de ceux ayant reçu le T-DM1.
- Le T-DXd peut augmenter le risque de PI. Les patients et leurs médecins doivent surveiller étroitement les signes et les symptômes de PI et se montrer ouverts à la discussion, afin qu'ils soient décelés et traités précocement.
- Le T-DXd pourrait être une option thérapeutique chez les personnes présentant un cancer du sein HER2 positif avancé.

Où les lecteurs peuvent-ils trouver des informations complémentaires ?

Le titre complet de la publication originale dans le *New England Journal of Medicine* est le suivant : *Trastuzumab Deruxtecán versus trastuzumab Emtansine for Breast Cancer* (trastuzumab déruxtécán versus trastuzumab emtansine dans le cancer du sein).

Vous pouvez lire la publication originale gratuitement à l'adresse suivante : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

Une nouvelle publication concernant l'étude DESTINY-Breast03 est parue dans la revue *The Lancet* en janvier 2023. Cette publication contient des résultats qui ne sont pas mentionnés dans le présent résumé, notamment comprend des résultats montrant que le T-DXd aide les participants à survivre globalement plus longtemps que le T-DM1.

Vous pouvez lire cette publication à l'adresse suivante : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)

Des informations complémentaires sur l'étude DESTINY-Breast03 sont accessibles sur les sites Internet suivants :

- Saisissez le numéro d'étude NCT03529110 dans le champ de recherche « *Other terms* » (Autres termes) à l'adresse suivante : www.clinicaltrials.gov.
- Saisissez l'identifiant EudraCT 2018-000222-61 dans le champ de recherche à l'adresse suivante : www.clinicaltrialsregister.eu.

Si vous avez participé à cette étude et que vous avez des questions concernant ces résultats, veuillez vous adresser au médecin ou à l'équipe de votre centre d'étude.

Remerciements

Daiichi Sankyo et AstraZeneca souhaiteraient remercier les participants de l'étude clinique et les membres de leur famille, ainsi que leurs soignants. Ils souhaiteraient également exprimer tous leurs remerciements aux membres des équipes des centres d'étude qui se sont occupés des participants au cours de l'étude clinique.

Déclaration d'intérêts financiers et concurrentiels

Javier Cortés indique avoir reçu des rémunérations personnelles pour des fonctions de consultant et de conseil de la part de Roche, Celgene, Cellestia, AstraZeneca, Seattle Genetics, Daiichi Sankyo, Erytech, Athenex, Polyphor, Lilly, Merck Sharp & Dohme, GSK, Leuko, Bioasis, Clovis Oncology, Boehringer Ingelheim, Ellipses, HiberCell, BioInvent, Gemoab, Gilead, Menarini, Zymeworks, Reveal Genomics, Expres2ion Biotechnologies ; avoir reçu des honoraires de Roche, Novartis, Celgene, Eisai, Pfizer, Samsung Bioepis, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo, AstraZeneca ; avoir reçu des financements de recherche pour l'Institut de Roche, Ariad Pharmaceuticals, AstraZeneca, Baxalta GMBH/Servier Affaires, Bayer Healthcare, Eisai, F.Hoffman-La Roche, Guardant Health, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Piquar Therapeutics, Puma C, Queen Mary University of London ; avoir reçu des actions de MedSIR, Nektar Pharmaceuticals, Leuko (relative) ; avoir reçu des dédommagements de frais de voyage, d'hébergement et de dépenses de la part de Roche, Novartis, Eisai, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Gilead et mentionne les brevets suivants : *Pharmaceutical Combinations of A Pi3k Inhibitor And A Microtubule Destabilizing Agent* (Combinaisons pharmaceutiques d'un inhibiteur de pi3k et d'un déstabilisateur de microtubules). Javier Cortés Castán, Alejandro Piris Giménez, Violeta Serra Elizalde. WO 2014/199294 A. DÉPOSÉ, *Her2 as a predictor of response to dual HER2 blockade in the absence of cytotoxic therapy* (HER2 en tant que prédicteur de réponse à un blocage de HER2 double en l'absence de thérapie cytotoxique). Aleix Prat, Antonio Llombart, Javier Cortés. US 2019/ 0338368 A1. SOUS LICENCE.

Déclaration concernant la rédaction médicale

Le soutien à la rédaction médicale pour ce résumé a été financé par Daiichi Sankyo et délivrée par le Centre pour l'information et l'étude sur la participation aux recherches cliniques (*Center for Information & Study on Clinical Research Participation, CISCRP*), une organisation à but non lucratif destinée à éduquer et informer le public sur la participation aux recherches cliniques. La rédaction médicale et l'assistance éditoriale pour le développement de ce résumé ont été assurées par Samuel Entwisle, PhD, et Matt Chapman du CISCRP.