

27

Trastuzumab en sous-cutané dans le cancer du sein précoce HER2+ : études randomisées, comparatives d'efficacité, de tolérance et de préférence

D. Coeffic¹, X. Pivot² et J. Gligorov³

Sujet de l'étude

Trastuzumab (TZ) est le traitement standard de 1^{re} intention des patientes atteintes d'un cancer du sein (CS) surexprimant HER2 en association avec un cytotoxique. Une nouvelle forme de TZ est en développement en administration sous-cutanée (SC), faisant l'objet de plusieurs études internationales. Les résultats sont actuellement disponibles pour deux essais (HannaH et PrefHer).

Objectif

HannaH est une étude pivot de phase III, de non-infériorité, randomisée, ouverte, multicentrique (n = 596). Son objectif est d'évaluer l'efficacité en termes de réponse complète histologique (pRC), la pharmacocinétique et la tolérance de TZ SC *vs* TZ IV en situation néoadjuvante [1]. PrefHer est un essai de phase IIIb ouvert, randomisé, comparatif destiné à évaluer la préférence globale des patientes pour TZ IV *vs* SC en situation adjuvante du CS HER2+ (n = 488) [2].

Méthode

Dans HannaH, les patientes étaient randomisées dans le bras TZ SC à la dose fixe de 600 mg, ou dans le bras TZ IV à la dose de charge de 8 mg/kg suivi de la dose d'entretien de 6 mg/kg, toutes les 3 semaines, pour 8 cycles au total. TZ était associé à une chimiothérapie préopératoire : 4 cycles de docétaxel

1 Institut Daniel Hollard, 38000 Grenoble

2 CHU Jean Minjoz, 25030 Besançon

3 APHP-Tenon IUC-UPMC, 75970 Paris

(75 mg/m²/3 semaines) suivis d'un FEC : 5-FU – 500 mg/m² + épirubicine – 75 mg/m² + cyclophosphamide (500 mg/m²) toutes les 3 semaines pour 4 cycles. Après la chirurgie programmée à l'issue des 8 cycles de chimiothérapie + TZ, les patientes recevaient TZ en monothérapie en traitement adjuvant, selon la voie d'administration initiale (IV ou SC), pour 10 cycles de TZ. La durée totale du traitement par TZ était de 1 an (18 cycles).

Dans l'étude PrefHer, les patientes ont reçu en traitement adjuvant 4 cycles de TZ SC suivi de 4 cycles en IV (bras A), ou la séquence inverse (bras B). Il y avait 2 cohortes différant par le mode d'administration SC : avec dispositif d'injection (cohorte 1) ou injection manuelle (cohorte 2).

Résultats

L'étude HannaH a été conduite dans 84 centres répartis dans 24 pays. En France, 5 centres ont participé. Les résultats d'efficacité (pCR), confirment la non-infériorité de TZ SC *vs.* TZ IV, respectivement pCR de 45 % *vs.* 41 % (IC95 % : [-4,0 ; 13,4]). Pour la pharmacocinétique, la concentration résiduelle (trastuzumab « Ctrough ») moyenne mesurée à la pré-dose du cycle 8 néoadjuvant était supérieure pour TZ SC par rapport à TZ IV : 78,7 µg/mL *vs.* 57,8 µg/mL. Le ratio de la moyenne géométrique des concentrations résiduelles (Crésiduelle SC/Crésiduelle IV) était égal à 1,33 (IC90 % : [1,24 ; 1,44]) par rapport à l'hypothèse de non-infériorité TZ SC *vs.* TZ IV. Le profil de tolérance de TZ SC a été semblable à celui attendu avec TZ IV associé à une chimiothérapie cytotoxique standard pour cette population de patientes.

Seuls les résultats de la cohorte 1 de PrefHer sont disponibles (244 ptes évaluable). Les caractéristiques démographiques, tumorales et les traitements antérieurs étaient équilibrés pour les 2 bras. Les patientes ont préféré l'administration de TZ SC à l'IV dans 92 % des cas, quelle que soit la séquence de traitement. Les raisons les plus fréquentes étaient le gain de temps et la réduction de la douleur/inconfort. Les soignants (n = 103) ont préféré la voie SC (74 %, 95 % CI 64 % – 82 %) comparée à la voie IV (2 %), 24 % seulement n'ayant pas de préférence.

La tolérance de 4 cycles de TZ SC et 4 cycles de TZ IV observée pendant les périodes croisées de la cohorte 1 correspondait au profil de tolérance connu de TZ IV.

Conclusion

Les résultats de préférence des patientes de l'étude PrefHer combinés aux résultats d'efficacité, de pharmacocinétique et de tolérance de l'étude HannaH, suggèrent que TZ SC 600 mg/3 semaines pourrait être considéré comme une option valide et à favoriser pour le traitement du CS HER2+.

Références

1. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S *et al.* (2012) Subcutaneous *versus* intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 13 : 869-78
2. Pivot X, Gligorov J, Müller V *et al.* (2013) Patient preference for subcutaneous *versus* intravenous adjuvant trastuzumab: results of the PrefHer study – Poster 207 – 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference, Switzerland