

# GaLIEN

Centre Oscar Lambret  
UNICANCER HAUTS-DE-FRANCE

## N°49

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 49 - SEPTEMBRE 2022

## LE CHIFFRE DU MOIS

# 5

C'est le nombre d'axes stratégiques du Contrat d'Objectifs et de Performance 2021-2025 de l'INCA.

Ce [document](#), publié en mai dernier, passe en revue 24 objectifs.

L'axe stratégique n°2 s'intitule : « Améliorer la capacité d'anticipation et d'innovation de l'Institut national du cancer pour une plus grande diffusion, et accompagner les évolutions ». Il comporte les objectifs suivants :

- développer les activités de **veille** et de **benchmark**, avec la mise en place d'une organisation transversale à usage « interne-externe »
- promouvoir l'**observation** grâce à la mobilisation des données
- encourager le **continuum de l'innovation** aux stratégies thérapeutiques : anticipation et identification des innovations médicamenteuses en analysant leur apport dans les stratégies de soins, préparation et diffusion de l'accès rapide aux innovations pour les patients, évaluation de l'apport de ces innovations pour les patients et le système de santé
- participer à l'**accompagnement du changement**.

Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin

## DANS L'ACTUALITE

### ASCO 2022 : LE RETOUR D'UNE « VIEILLE » CIBLE THERAPEUTIQUE : HER2. LA REVOLUTION DES HER2-LOW.

Le congrès de l'ASCO 2022 a été dominé par la thématique des **anticorps drogue-conjugués** (ADC). Parmi ceux-ci, le **trastuzumab deruxtecan** (T-DXd) est un anticorps drogue-conjugué ciblant HER2 et conjugué à un inhibiteur de topoisomérase 1. Cet ADC a déjà révolutionné le pronostic des cancers du sein HER2 surexprimés métastatiques (1).

Suite aux recommandations du GEPFICS 2021, un focus a été fait sur les cancers du sein HER2-low, définis par un score d'IHC de 1+ ou de 2+ non amplifiés en hybridation *in situ*. Le trastuzumab deruxtecan avait en effet déjà montré en 2019 une efficacité thérapeutique dans cette population (2-3).

L'essai **DESTINY-Breast04**, présenté par S. Modi et al à l'ASCO 2022, est la première étude de phase III confirmant l'efficacité du trastuzumab deruxtecan dans les cancers du sein HER2-low (4).

Les patientes (n = 557) devaient présenter un cancer du sein métastatique HER2-low, avoir reçu une à deux lignes de chimiothérapie en phase métastatique, et être hormonorésistantes en cas de tumeur RH+. Elles ont été randomisées selon un ratio 2/1 pour recevoir le traitement expérimental (trastuzumab deruxtecan) ou une



chimiothérapie au choix de l'investigateur (capecitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel). Les analyses étaient stratifiées selon le statut HER2 centralisé (IHC 1+ versus IHC 2+/ISH-), le nombre de lignes de chimiothérapie reçues et le statut des récepteurs hormonaux (Figure 1).

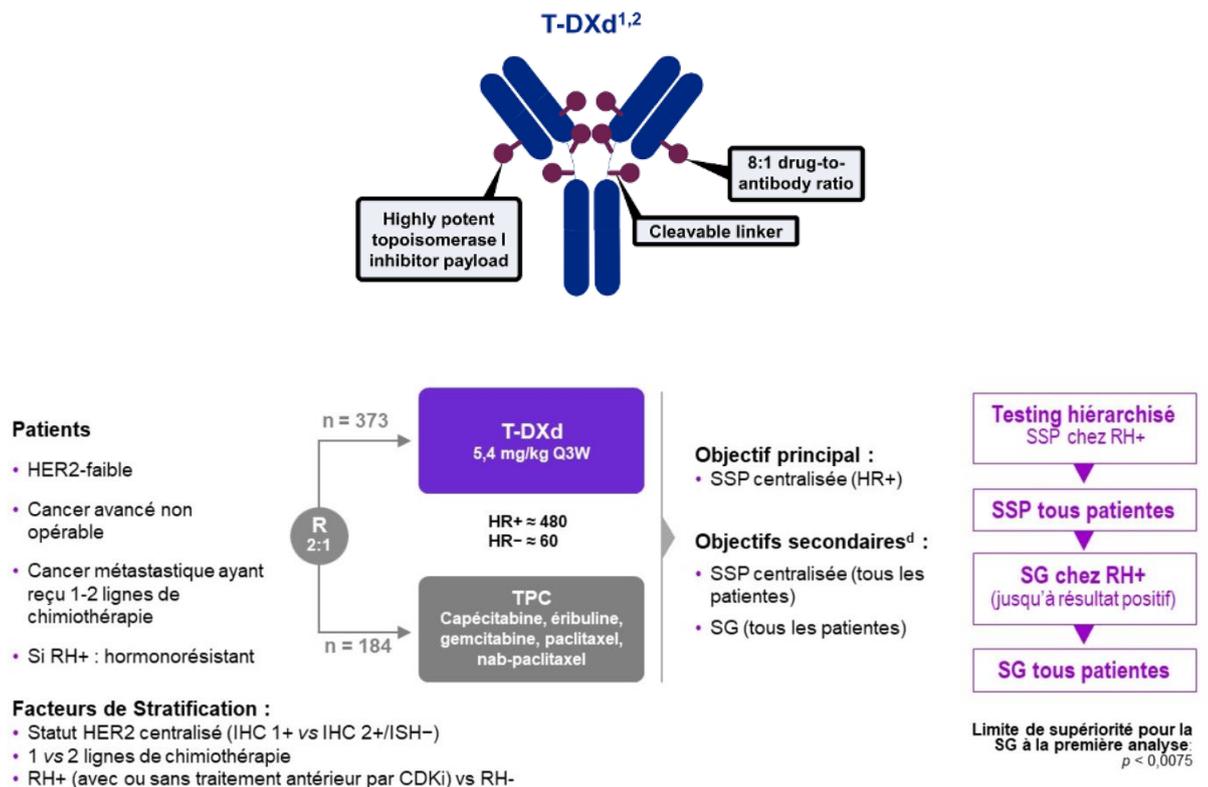


Figure 1. Design de l'essai DESTINY-Breast04

L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression dans la cohorte RH+ (88,7 % des patientes). Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression dans la population totale (RH+ et RH-) et la survie globale dans les deux populations.

Les résultats montraient un bénéfice très significatif du T-DXd par rapport à la chimiothérapie sur la survie sans progression, respectivement de 10,1 mois dans le bras T-DXd versus 5,4 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,51 ;  $p < 0,001$ ), et sur la survie globale, respectivement de 23,9 mois *versus* 17,5 mois (HR 0,64 ;  $p < 0,003$ ). Ce bénéfice était confirmé dans la population globale, incluant les cancers du sein « triple-négatifs » (de faible effectif).

La tolérance du trastuzumab deruxtecan restait similaire à celle observée dans les études précédentes, marquée par des nausées-vomissements, une toxicité hématologique et 38 % d'alopécie. L'incidence des pneumopathies interstitielles était de 12,1 %, dont 0,8 % de grade 5 (3 décès de patientes), soulignant l'importance d'une surveillance rapprochée clinique et par la réalisation de scanners thoraciques réguliers.

La significativité de ces résultats confirme l'activité d'un anticorps conjugué anti-HER2, le trastuzumab deruxtecan, dans la population HER2-low, et le place comme une nouvelle option thérapeutique dans cette population en cas de progression après une hormonothérapie et une chimiothérapie de première ligne.

**Ces résultats ont été salués par une standing ovation en séance plénière, à la hauteur des résultats présentés !**

D'autres molécules sont en cours de développement dans les cancers du sein HER2 low.

L'une d'entre elles est le **SYD985**, ou trastuzumab duocarmazine. Il s'agit d'un anticorps drogue-conjugué associant un anticorps monoclonal ciblant HER2 (trastuzumab), lié de manière covalente à un agent alkylant, précurseur de la duocarmazine (seco-Duocarmycin-Hydroxybenzamide-Azaindole [DUBA]), dérivé de produit naturel extrait des souches de *Streptomyces* (5).

L'étude **TULIP**, étude de phase III, a déjà évalué cette molécule dans les tumeurs HER2 positives et a montré une amélioration significative de la survie sans progression des patientes recevant un traitement par SYD985 *versus* un traitement au choix de l'investigateur parmi capecitabine-lapatinib, capecitabine-trastuzumab, eribuline-trastuzumab ou vinorelbine-trastuzumab (6).

La toxicité spécifique du SYD985 est ophtalmologique (conjonctivite, kératite et sécheresse oculaire le plus souvent) et touche près de 70 % des patients. Les troubles oculaires sont le plus souvent mineurs ou modérés. Cependant, selon les données disponibles, 14 % des patients développent une toxicité oculaire sévère, généralement après une exposition prolongée au SYD985 (7). La toxicité oculaire est également décrite comme étant la cause la plus fréquente de modification de dose et d'arrêt prématuré du SYD985.

Les toxicités oculaires observées lors du traitement par le SYD985 sont très probablement le résultat de la libération et de l'activation de la toxine dans l'œil. Dans les essais en cours avec le SYD985, des gouttes ophtalmiques lubrifiantes prophylactiques sont prescrites à tous les patients 3 fois par jour ou plus selon les besoins. Bien que cela puisse soulager les symptômes de sécheresse oculaire, cela ne réduit pas suffisamment le développement de la toxicité oculaire.

Des expériences ont montré que le thiosulfate de sodium (BYON5667) est capable de neutraliser l'effet alkylant du SYD986, la fraction active du SYD985. Le laboratoire BYONDIS a donc développé une formulation oculaire du BYON5667 avec pour hypothèse que l'application locale de BYON5667 dans l'œil puisse réduire la toxicité oculaire sans influencer la biodisponibilité de l'anticorps conjugué.



L'étude **BYON5667.002** est un essai de phase 1-2, randomisé, évaluant l'innocuité et l'efficacité des gouttes ophtalmiques de thiosulfate de sodium (BYON5667) par rapport à un placebo, pour réduire la toxicité oculaire chez des patients ayant un cancer traité par SYD985.

Les objectifs principaux de cette étude sont d'évaluer :

- la tolérance et l'innocuité du collyre BYON5667 administré 6 fois par jour à travers l'incidence et la sévérité des événements indésirables liés au BYON5667
- l'efficacité du collyre BYON5667 à travers le pourcentage de patients présentant une toxicité oculaire de grade  $\geq 1$  au J 63.

Parmi les objectifs secondaires de l'étude figurent :

- l'efficacité du SYD985 par l'évaluation du taux de réponse objective, de la survie sans progression et de la survie globale
- ainsi que la tolérance du SYD985

chez des patients présentant une tumeur HER2 au moins 1+ (Figure 2).

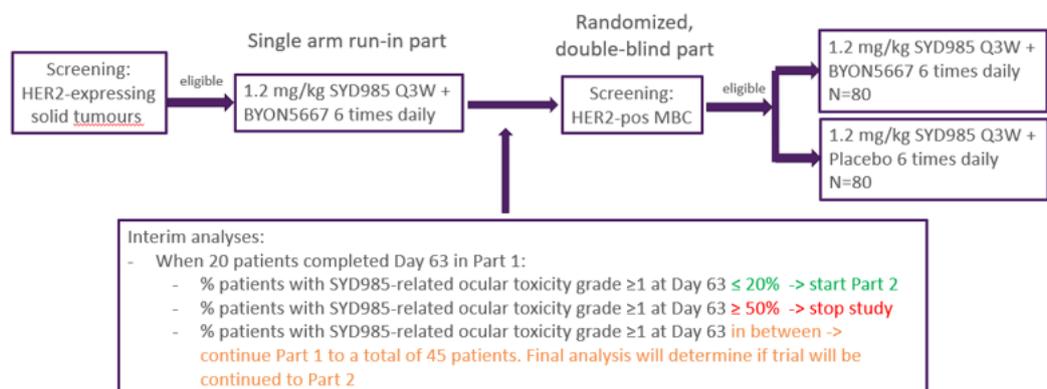


Figure 2. Design de l'étude BYON5667.002

Une première phase « Run in part » prévoit l'inclusion de 20 à 45 patients présentant une tumeur solide avancée ou métastatique exprimant HER2 au moins 1+ (hors tumeur gastrique).

Les patients inclus reçoivent un traitement par SYD985 toutes les 3 semaines, ainsi qu'un collyre BYON5667 6 fois par jour.

A ce jour, 48 patients ont été inclus dans 11 centres et 4 pays dont la France.

Le Centre Oscar Lambret assure la coordination nationale de cet essai. Quatorze patients ont été inclus en France, dont 7 au Centre. L'analyse intermédiaire est en cours et les résultats seront présentés fin septembre.

Les cancers du sein HER2-low sont une **nouvelle entité clinique** pour lesquels des stratégies thérapeutiques dédiées émergent.

## REFERENCES

1. Cortes J, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1143-54.
2. Modi S, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. J Clin Oncol 2020;38(17):1887-96.
3. Xu Z, et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan(DS-8201a) and (Vic)-trastuzumab duocarmazine (SYD985). Eur J Med Chem 2019;183:111682.
4. Modi S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2022;387(1):9-20
5. Elgersma RC, et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Linker-Duocarmycin Payloads: Toward Selection of HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate SYD985. Mol Pharm. 2015 Jun 1;12(6):1813-35.
6. Saura Manich C, et al. Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. ESMO Congress 2021. Abstract LBA15. Presented September 19, 2021.
7. Banerji U, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose escalation and dose-expansion study. Lancet Oncol 2019; 20: 1124-35

*Rédacteurs : Dr Stéphanie Bécourt, Dr Audrey Mailliez*

## 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