

# GaLIEN

Centre  
Oscar Lambret  
un cancer HAUTS-DE-FRANCE



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 53 - AVRIL 2023

## Le chiffre du mois

# 3

**C'est le nombre d'évolutions en matière d'essais cliniques identifiées par le LEEM à l'horizon 2030.**

- Face aux enjeux (faciliter la sélection et l'inclusion des patients, simplifier les différentes étapes de la participation pour les malades, renforcer les essais cliniques dans certaines pathologies complexes ou rares, personnaliser les traitements pour plus d'efficacité et moins d'effets indésirables, améliorer le suivi à long terme), cette [étude](#), réalisée auprès d'experts par IQVIA, a repéré trois évolutions, classées en termes d'adoption (émergence, développement, déploiement) et d'importance :
- **nouvelles technologies de santé** (Médicaments de Thérapie Innovante, biomarqueurs, médicaments associés à un dispositif médical et à un service)
  - **nouvelles méthodologies** (recueil en vie réelle, intégration de bras virtuels)
    - **nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles** (décentralisation/digitalisation des essais cliniques).

Cette dernière a été identifiée par les experts comme l'évolution prioritaire.

*Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin*

# Dans l'actualité



## ANTICORPS MONOCLONAUX CONJUGUES ET CANCERS DE VESSIE

Le carcinome urothélial, de vessie ou du haut appareil urinaire, reste une pathologie grave pour laquelle peu de traitements sont actuellement disponibles : après une première ligne à base de sels de platine, une immunothérapie de maintenance (par avelumab) ou de seconde ligne (par pembrolizumab) est possible. En l'absence d'efficacité de celle-ci, un traitement par taxanes, hors AMM, est souvent proposé.

Dans ce cadre, l'utilisation d'anticorps conjugués semble intéressante.

### 1) Enfortumab vedotin (EV)

L'EV (Padcev®) est un anticorps conjugué **anti-Nectine 4**, qui est une protéine d'adhésion située de manière ubiquitaire sur les cellules urothéliales cancéreuses, associée à la monométhylauristatine E (MMAE) et un agent de liaison clivable (l'ensemble formant le Vedotine). Après internalisation du complexe EV-Nectine4, la MMAE est libérée par les protéases lysosomales au sein de la cellule cancéreuse, permettant d'inhiber la division cellulaire et induisant une apoptose.

Une étude de phase III contre taxanes ou vinflunine en troisième ligne, **EV301**, (*Powles T. et al. NEJM 2021*) faisait état de 40,6 % de réponse objectives (*versus* 17,9 % pour les taxanes ou la vinflunine) et était positive en survie globale avec une survie globale à 12,88 mois *versus* 8,97 mois, soit un Hazard Ratio à 0,702 (IC 95 [0,556-0,886] p = 0,001). A noter une toxicité potentiellement grave cutanée, la Nectine 4 étant également présente au niveau de l'épiderme, de l'épithélium des glandes sudoripares et des follicules pileux. Plusieurs cas de toxicité cutanée d'issue fatale ont été rapportés.

Malgré ce profil de toxicité nécessitant une vigilance accrue et une collaboration avec les dermatologues, ce médicament est devenu le standard de traitement de troisième ligne (ou de seconde ligne en cas d'échec du traitement de maintenance par avelumab). Il est accessible depuis le deuxième semestre 2021, initialement dans le cadre dérogatoire de l'accès compassionnel, puis dans le cadre d'un accès précoce, toujours en vigueur actuellement.

L'utilisation de l'EV dans des situations cliniques plus précoces (tumeurs non infiltrant le muscle, péri opératoire, première ligne) et/ou en association (notamment avec une thérapie ciblée ou une immunothérapie) fait l'objet de plusieurs études de phase précoce ou de phase III.

### 2) Perspectives

- **Sacituzumab govitecan** (Trodelvy®) : cet anticorps **anti-TROP2** associé à un inhibiteur de la topoisomérase I (le SN38) est déjà utilisé en sénologie. Cette protéine transmembranaire est toutefois souvent surexprimée dans les cancers urothéliaux (*Shvartsur A., Bonavida B., Genes and Cancer 2015*). Les essais de phase I basket IMMU132-01 et de phase II TROPHY U 01 cohorte 1 montraient des taux de réponse objective et des durées médianes de réponse intéressants en nième ligne (*Bardia A. et al.*

*Ann Oncol 2021 et Tagawa St et al. JCO 2021*), permettant d'obtenir la FDA Approval. Nous sommes en attente des résultats de l'étude de phase III TROPICS 04 (IMMU132-13), comparant cet anticorps conjugué à une chimiothérapie de troisième ligne, étude à laquelle le Centre Oscar Lambret a participé et pour laquelle le recrutement est terminé.

- D'autres molécules sont en développement, notamment en ciblant les carcinomes urothéliaux présentant une surexpression d'HER2, comme [trastuzumab emtasine](#), [trastuzumab govitecan](#) ou [disitamab vedotin](#).

*Rédacteur : Dr Aurélien Carnot*

**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**