



Le Centre Oscar Lambret et l'Université de Lille n'entendent pas donner leur approbation aux opinions émises par les contributeurs de GaLIEN ; celles-ci sont propres à leurs auteurs. GaLIEN n'est pas un blog, les contributeurs étant sollicités par le Directeur de la publication et le Comité de rédaction.

GaLIEN

Centre
Oscar Lambret
unCANCER HAUTS-DE-FRANCE



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 54 - JUIN 2023

Le chiffre du mois

50

C'est le nombre de décisions prises dans les dix mois suivant l'entrée en vigueur du dispositif d'autorisation d'accès précoce (AAP).

En mai 2022, la HAS et l'ANSM ont présenté un [bilan](#) de ce nouveau dispositif, permettant à des **médicaments innovants** d'être accessibles à des malades en situation d'impasse thérapeutique. Ces autorisations concernent des besoins non couverts et des maladies graves, rares ou invalidantes.

Cinquante décisions ont été rendues pour des demandes pré-AMM (15 octrois, 5 refus) et post-AMM (25 octrois, 5 refus), avec des délais d'instruction d'environ 60 jours.

Concernant **l'oncologie / hématologie**, 20 AAP ont été octroyées et 5 refusées.

[Au 17 février 2023](#), 177 dossiers avaient été déposés. Trente sept autorisations ont été accordées en **oncologie**, sur 43 dossiers instruits.

Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin

Dans l'actualité



ANTICORPS MONOCLONAUX CONJUGUES ET CANCERS DU SEIN

En sénologie, les anticorps conjugués (ADC) bouleversent les pratiques ; en effet, ces thérapies ont profondément marqué l'édition 2022 de l'ASCO, avec l'émergence de **nouvelles cibles moléculaires** et de **nouveaux standards de traitement**.

Au départ, les anticorps conjugués n'étaient réservés qu'à un sous type de carcinome mammaire, le HER2 positif, défini en immunohistochimie (IHC) par un score 3+ ou un score 2+ amplifié en hybridation *in situ*. Premières cibles moléculaires de ces traitements, ces anticorps ont vu le jour suite à une observation fondamentale sur les propriétés du trastuzumab, premier anticorps monoclonal humanisé anti-HER2. En effet, le trastuzumab a des fonctions multiples, associant une action anti-tumorale directe (blocage de la prolifération) et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Il est également internalisé, et cette propriété a été exploitée pour vectoriser, de manière spécifique dans les cellules tumorales surexprimant HER2, un agent cytotoxique lui aussi poison du fuseau : de cette observation est né le **T-DM1** (trastuzumab-emtansine).

Le premier anticorps conjugué qui a fait ses preuves en sénologie est le T-DM1 (Kadcyla®), associant de façon covalente le trastuzumab au DM1, dérivé thiolé de la maytansine, agent mitotique très puissant inhibant la polymérisation de la tubuline. Cette combinaison trastuzumab-DM1 confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, augmentant ainsi la libération de DM1 directement dans la cellule maligne. Suite à la liaison à l'HER2, le DM1 est internalisé par le biais du récepteur et subit une dégradation lysosomale conduisant à la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM1.

Le T-DM1 a été initialement validé en métastatique par l'essai pivot **EMILIA** (1), essai de phase III randomisé multicentrique international en ouvert incluant des patients avec un cancer du sein HER2 positif localement avancé non résécable ou métastatique qui avaient reçu au préalable un traitement à base de trastuzumab et de taxane et incluant des patients qui avaient reçu un traitement antérieur avec du trastuzumab et un taxane en situation adjuvante et dont la maladie avait progressé pendant le traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin, comparant un traitement par T-DM1 à un traitement par lapatinib capécitabine (le standard à l'époque), montrant une nette amélioration en survie sans progression (PFS 10,8 mois *versus* 5,7 mois) et en survie globale (29,9 mois *versus* 25,9 mois) ; ce bénéfice du T-DM1 a été observé dans tous les sous-groupes. Après le résultat de cette étude, le T-DM1 s'est positionné en standard de traitement de seconde ligne dans le carcinome mammaire localement évolué ou métastatique HER2 positif.

Plus récemment, le T-DM1 a trouvé également une place en adjuvant grâce à l'essai **KATHERINE** (2), validant sa place en adjuvant pour les carcinomes mammaires localisés HER2 positif sans réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante contenant du trastuzumab. En effet, cet essai de phase III comparatif, T-DM1 *versus* trastuzumab, portait sur 1 486 patientes présentant une maladie résiduelle (infiltrante ou micro-infiltrante) après chimiothérapie néoadjuvante, avec pour objectif principal la survie sans maladie invasive (IDFS), avec un bénéfice net en faveur du T-DM1 (IDFS 88,3 % *versus* 77 %) ; ce bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes, faisant du T-DM1 le nouveau standard en adjuvant pour les carcinomes mammaires localisés HER2 positifs sans réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante + anti-HER2.

Plus récemment, l'étude [DESTINY-BREAST 03](#) (3), présentée à l'ESMO 2021, étude de phase III randomisée comparant un nouvel anticorps conjugué, le trastuzumab - deruxtecan, ou **T-DX**, (anticorps de type IG1 anti-HER2 humanisé lié de façon covalente au DXd, un dérivé de l'exatécane inhibiteur de la topoisomérase 1) au traitement de référence qui est le T-DM1 en seconde ligne chez les patients traités pour un carcinome mammaire HER2 positif préalablement traités par taxanes et trastuzumab. Cet essai a montré une supériorité du T-DX par rapport au T-DM1, avec un allongement significatif de la survie sans progression (SSP) non atteinte pour T-DX contre 6,8 mois pour le T-DM1 ; et SSP à 12 mois de 75,8 % pour le T-DX contre 34,1 % pour T-DM1, données de survie globale encore immature, mais on note déjà un avantage en faveur du T-DX avec une survie globale à 12 mois de 94,1 % pour le T-DX contre 85,9 % pour le T-DM1, faisant du T-DX le nouveau standard en seconde ligne dans cette indication.

Le développement des anticorps conjugués en oncologie ne s'est pas arrêté à la cible « HER2 positif » et la notion de HER2 low, ou HER 2 faible, a vu progressivement le jour.

Par le passé, une efficacité du trastuzumab en adjuvant a été décrite pour les tumeurs HER2 négatives après relecture centrale dans les essais [NSABP-B31](#) et [N983](#).

Cependant, ni le trastuzumab en phase précoce dans l'étude [NASBP-B47](#) (4), ni le T-DM1 en phase précoce ou métastatique (5, 6), ni le pertuzumab chez des patientes métastatiques (7) ne semblaient apporter de réels bénéfices pour les patientes avec tumeurs HER2 low. La dichotomie HER2-positif (IHC 3+ et IHC 2+/HIS amplifié) et HER2-négatif (IHC 2+/HIS non amplifié, IHC 1+, IHC 0) avait donc été maintenue.

Fin 2019, deux ADC dirigés contre HER2, le [trastuzumab déruxtecan](#) et le [trastuzumab duocarmazine](#), ont montré une grande efficacité thérapeutique en contexte métastatique contre les tumeurs HER2-positives, mais également pour les HER2-négatives avec un score IHC 1+ ou 2+ non amplifié en HIS (8, 9). Cette observation est à l'origine d'une nouvelle nomenclature : la catégorie HER2 low.

La pertinence de cette nouvelle classification a été mise en avant par l'étude [Destiny Breast 04](#) (10) : étude de phase III randomisée évaluant l'efficacité du T-DX *versus* chimiothérapie au choix de l'investigateur dans le traitement des patients atteints d'un carcinome mammaire HER2 low en échec de traitement après une à deux lignes de chimiothérapie, qui a montré une efficacité du T-DX avec une SSP à 9,9 mois *versus* 5,1 mois pour la chimiothérapie avec une survie globale de 23,4 mois pour le T-DX *versus* 16,8 mois. Suite à cette étude, le T-DX est devenu un standard de traitement en seconde ligne pour les carcinomes mammaires HER2 low et les patientes avec récepteurs hormonaux positifs ; il faut qu'elles aient reçu au préalable en plus une ligne d'hormonothérapie.

Enfin, les anticorps conjugués ont également enrichi la prise en charge des patients traités pour des carcinomes HER2 négatifs ou score 0, qu'ils soient récepteurs hormonaux négatifs ou positifs.

En effet, le [sacituzumab govitecan](#) (Trodelvy®), anticorps conjugué dirigé contre Trop-2 (glycoprotéine de membrane particulièrement exprimée dans le cancer du sein), composé donc d'un anticorps monoclonal dirigé contre Trop-2 associé à une petite molécule, le SN-38, métabolite actif de l'irinotécan qui est un inhibiteur de la topoisomérase 1, a montré une efficacité dans le traitement des patients avec cancer du sein triple négatif (RH négatif et HER2 négatif) et les patients avec un cancer du sein hormono-dépendant (RH+ HER2 négatif).

La sécurité et l'efficacité du sacituzumab govitecan ont été évaluées initialement par l'essai [ASCENT](#) (11), étude de phase III randomisée multicentrique conduite chez 529 patientes atteintes d'un carcinome mammaire triple négatif localement évolué ou métastatique en progression après au moins deux lignes de traitement. Les patients ont été randomisés entre sacituzumab govitecan ou un traitement au choix de l'investigateur a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP (HR 0,41) et de la SG (HR 0,48) en faveur du sacituzumab govitecan avec une SSP 5,6 mois *versus* 1,7 mois et SG à 12,1 mois *versus* 6,7 mois. Le sacituzumab govitecan est donc devenu un standard de traitement dans la prise en charge du carcinome mammaire triple négatif.

Une efficacité du sacituzumab govitecan a également été mise en évidence dans le sous-groupe RH+

HER2 négatif confirmée par l'essai TROPiCS-02, étude de phase 3 randomisée multicentrique n'ayant inclus que des patients RH+ HER2 négatifs comparant le sacituzumab govitecan et une chimiothérapie au choix de l'investigateur après échec d'au moins deux lignes de traitement a montré une amélioration de la survie sans progression à 12 mois : 21 % *versus* 7 % en faveur du sacituzumab govitecan, ainsi qu'un bénéfice en survie globale avec une médiane de 14,4 mois *versus* 11,2 mois (12).

Le développement des anticorps conjugués en sénologie se poursuit parallèlement au développement de la recherche fondamentale, avec une identification croissante de **nouvelles cibles moléculaires** (CD98hc (13), EGFR/BCL-2/XL (14), RON receptor (15) dans le cancer du sein triple négatif...). Des études de **combinaison (anticorps conjugués et immunothérapie)** sont également en cours : sacituzumab govitecan +/- pembrolizumab dans le traitement des cancers du sein triple négatif ou RH+.

1. Krop IE, Lin NU, Blackwell K et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases : a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*, 2015, 26, 1, 113-9.
2. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2019, 380, 7, 617-28.
3. Cortés J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast Cancer. *N Engl J Med*, 2022, 386, 12, 1143-54.
4. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer Jr CE et al. NSABP B-47/NRG oncology phase II randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol*, 2020, 38, 5, 444-53.
5. Burris 3rd HA, Rugo HS, Vukelja SJ et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*, 2011, 29, 4, 398-405.
6. Krop IE, LoRusso P, Miller KD et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*, 2012, 30, 26, 3234-41.
7. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere) : a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13, 1, 25-32.
8. Modi S, Park H, Murthy RK 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.
9. Banerji U, van Herpen CML, Saura C 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, 8, 1124-35.
10. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2022, 387, 1, 9-20.
11. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2021, 384, 16, 1529-41.
12. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM et al. TROPiCS-02 : A phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2022, 40, 12, 705-15.

13. Montero JC, Calvo-Jiménez E, Del Carmen S et al. Surfaceome analyses uncover CD98hc as an antibody drug-conjugate target in triple negative breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41, 1, 106.
14. Zoeller JJ, Vagodny A, Daniels VW et al. Navitoclax enhances the effectiveness of EGFR-targeted antibody-drug conjugates in PDX models of EGFR-expressing triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2020, 22, 1, 132.
15. Suthe SR, Yao HP, Weng TH et al. RON receptor tyrosine kinase as a therapeutic target for eradication of triple-negative breast cancer : efficacy of anti-RON ADC Zt/g4-MMAE. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17, 12, 2654-64.

Rédacteur : Dr Sarra Lakhdar

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