

# *Cibles des conjugués anticorps-médicament dans le CPNPC : diagnostics, traitements émergents et perspectives d'avenir*

[www.medscape.org/townhall/antibody-drug-nsclc-french](http://www.medscape.org/townhall/antibody-drug-nsclc-french)

**Dr Enriqueta Felip, PhD** : Bonjour et bienvenue à cet événement en ligne organisé par Medscape. Soyez les bienvenus dans ce colloque. Aujourd'hui, nous discuterons des cibles des conjugués anticorps-médicament dans le cancer du poumon non à petites cellules, des diagnostics, des traitements émergents et des perspectives d'avenir. Je m'appelle Enriqueta Felip, je suis oncologue et je travaille à l'hôpital universitaire Vall d'Hebron à Barcelone, Espagne. Et c'est un véritable honneur pour moi de partager cette session avec le Dr Michael Thomas, chef d'oncologie thoracique à l'Université de Heidelberg en Allemagne ainsi qu'avec le professeur Egbert Smit, professeur de pneumologie au centre médical de l'université de Leide aux Pays-Bas. Notre ordre du jour est des plus intéressants.

Il s'agit d'une brève introduction sur le cancer du poumon non à petites cellules et pourquoi les conjugués anticorps-médicament (CAM) seront pertinents dans le domaine du cancer du poumon non à petites cellules. Comme vous le savez, le cancer du poumon non à petites cellules est un exemple de médecine de précision. Nous savons que les patients présentant une histologie non squameuse doivent faire l'objet de tests. Et en fait, la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande des technologies de séquençage de nouvelle génération dans les biopsies tumorale et liquide afin de déterminer les différents sous-groupes de patients. Nous avons des patients avec des mutations EGFR, ALK, ROS, MET exon 14, ROS, insertions à l'exon 20, des mutations HER2 et insertions à l'exon 20 EGFR, ainsi que des mutations BRAF V600, RET, NTRK, KRAS G12C. Nous avons également des médicaments approuvés pour les patients de cette population. Pour les patients présentant une histologie non squameuse et des tumeurs EGFR, ALK ou ROS négatives, l'immunothérapie de première ligne constitue le traitement standard selon les recommandations.

Il faut également déterminer les taux de PD-L1. Mais en général, tous les patients recevront une immunothérapie, soit en monothérapie pour ceux chez qui PD-L1 s'élève à 50 % ou plus, soit en association pour les autres patients. Mais après la progression de la maladie, après une progression sous immunothérapie et chimiothérapie, la stratégie désormais approuvée pour les patients présentant une histologie non squameuse consiste dans un traitement par docétaxel ou par docétaxel plus ramucirumab ou nintedanib. Pour le carcinome épidermoïde, la situation est similaire. Dans ce cas, nous ne faisons pas d'examen, ou uniquement chez les patients qui n'ont jamais fumé. Mais encore une fois, si le traitement de première ligne consiste en une immunothérapie, en monothérapie ou en association, la deuxième ligne comprend uniquement du docétaxel ou du docétaxel plus ramucirumab.

Aujourd'hui, nous allons parler de certains développements. Nous avons des résultats sur le trastuzumab déruxtécan, un CAM, et chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules à HER2 mutant, dont nous venons de voir lors du congrès de l'ASCO les résultats avec le sotorasib chez des patients ayant une mutation KRAS G12C et préalablement traités par chimiothérapie comparé au docétaxel. La norme de soins a d'ailleurs récemment changé pour les patients atteints d'une maladie de stade précoce. Cependant, ces patients ont des besoins médicaux non satisfaits et des défis en ce qui concerne le cancer du poumon non à petites cellules,

sa prévention et sa détection précoce, les biomarqueurs prédictifs de l'immunothérapie, les avantages au-delà de PD-L1, la façon de traiter les patients dont la maladie progresse quand ils reçoivent une stratégie d'immunothérapie standard de première ligne, les options de traitement pour patients ayant reçu des ITK ou présentant une altération des gènes conducteurs oncogènes, la prise en charge de la maladie du SNC, sans oublier un programme de survie personnalisé pour les survivants à long terme. Aujourd'hui, nous allons discuter de quelques-uns de ces défis. J'ai l'honneur d'accueillir de nouveau ici le Dr Michael Thomas, qui nous donnera un résumé des nouvelles cibles des conjugués anticorps-médicament dans le cancer du poumon non à petites cellules.

**Dr Michael Thomas :** Merci. Bonsoir, tout le monde. Je voudrais vous donner quelques aperçus de la conception des CAM, justifier leur développement et parler un peu des diagnostics.

Ce dessin vous en donne un aperçu tout simple. Ces CAM sont conçus pour fournir une charge utile cytotoxique spécifique à une cible dans les cellules cancéreuses, rien de plus. Comment les CAM fonctionnent-ils ? Ils sont composés d'anticorps avec une bonne affinité et capacité de liaison à leur cible respective, d'une charge toxique utile, qui devrait exercer un dommage pertinent dans la cellule, et d'éléments de liaison. Des recherches ont lieu en ce moment en chimie de conjugaison pour améliorer les éléments de liaison.

À ce jour, on pourrait considérer ces éléments de liaison comme clivables : ils se clivent rapidement et efficacement une fois que le CAM a pénétré la cellule. Alors que les éléments de liaison non clivables ont une liaison très forte de la charge toxique utile à l'anticorps, ils se dégradent lorsque l'anticorps se dégrade. Voilà ce que différencie les CAM aux éléments clivables des non clivables. Un élément de liaison non clivable ou un exemple de CAM de liaison non clivable a été développé. Il s'agit du trastuzumab emtansine, un CAM de première génération qui s'attaque au gène HER2. De nos jours, la deuxième génération de CAM consiste dans le trastuzumab déruxtécane, qui était un élément de liaison clivable. Et vous verrez, l'essentiel du déruxtécane est constitué de la charge toxique utile, l'inhibiteur de la topoisomérase I avec un élément de liaison clivable à base de tétrapeptide.

Voici, en quelques mots, comment un CAM agit. L'anticorps se lie à son antigène respectif. L'internalisation se produit, suivie de la dégradation dans le lysosome et de la libération de la charge toxique utile. Et la charge toxique utile exerce un effet par intercalation d'ADN, ou par des options dommageables, ou encore en perturbant les microtubules. Ce sont les deux catégories de charges toxiques utiles actuellement utilisées dans les CAM. Quand une cellule les reçoit, les charges déclenchent son apoptose et sa mort cellulaire. Les CAM ont aussi une caractéristique importante appelée effet de témoin. En quoi cela consiste-t-il ? Si la cellule est endommagée et régulée dans la voie apoptotique, la charge toxique utile est libérée à proximité de la cellule mourante et pourrait s'attaquer à d'autres cellules, même si elles ne montrent pas d'expression de récepteur, simplement par diffusion transmembranaire.

On dit qu'il s'agit d'un effet témoin. Ce serait bien si une charge toxique utile avait cette propriété d'effet témoin. Le dessin que vous voyez ici montre une supervision qui a fait l'objet d'une présentation à la dernière rencontre de l'ASCO. Et vous le voyez, les cellules d'activité témoin à droite sont régulées dans la voie apoptotique. Bien entendu, la libération d'antigène apoptotique pourrait stimuler le microenvironnement en fournissant une réponse inflammatoire. Le système immunitaire pourrait alors exercer ses effets sur les cellules cancéreuses. De plus, les fonctionnalités du CAM, comme la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (CCDA), peuvent avoir de l'importance, comme illustré ici. Ainsi, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps pourrait être une caractéristique de l'anticorps. Tout ce qui compte, c'est qu'il se lie à la surface de la cellule.

Ensuite, la cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CCDC) est une autre caractéristique dont on pourrait tirer parti. Il y a aussi la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (PCDA). La biologie de ces anticorps compte beaucoup. Et si nous résumons ici les propriétés importantes en termes d'antigène, l'expression doit être élevée et homogène sur la tumeur, mais faible ou nulle sur le tissu normal. Pour n'avoir ici aucun compromis en termes de cible de toxicité tumorale, il existe une capacité de liaison élevée vis-à-vis des tissus normaux. L'anticorps doit avoir une affinité élevée envers l'antigène et, au mieux, être développé sous forme d'anticorps chimériques ou humanisés pour diminuer l'immunogénicité.

La charge utile cytotoxique doit bien entendu avoir une puissance élevée et, si possible, être conçue avec un rapport médicament-anticorps (RMA) optimal. Si nous parlons des CAM, un domaine permettant de les catégoriser doit absolument être évoqué : l'efficacité potentielle du rapport médicament-anticorps (RMA). Et les éléments de liaison, j'en ai déjà parlé. Il y a des éléments de liaison clivables et non-clivables. Ces éléments ont pour tâche de maintenir la charge toxique utile stable en circulation et d'assurer sa libération efficace sur le site cible. En ce qui concerne les propriétés désirables, une densité élevée d'antigènes dans les tumeurs est une bonne caractéristique. Le CAM doit être accessible aux anticorps circulants, qui sont alors exprimés à la surface des cellules et d'une grande capacité de trafic transmembranaire. Ce phénomène a lieu via la capture d'une quantité énorme de CAM.

Cette capacité d'intériorisation et de circulation transmembranaire compte beaucoup, tout comme le rôle, en physiopathologie, des caractéristiques telles que la CCDA et la PCDA, que nous venons d'évoquer. Vous pouvez voir ici un bref aperçu de CAM potentiels choisis avec leurs cibles. Les cibles sont délimitées à partir de la famille HER, HER2 ou HER3, avec du trastuzumab déruxtécane, patritumab déruxtécane, ou TROP2 pour deux CAM représentés ici, ou encore des molécules d'adhésion liées à l'antigène carcinoembryonnaire (carcinoembryonic antigen-related adhesion molecules, CEACAM) et le récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (c-Met). Nous reparlerons de ces voies de recherche plus tard dans ce colloque. En ce qui concerne TROP-2, il s'agit d'un transducteur de signal de calcium transmembranaire. Il est surexprimé dans de nombreux cancers épithéliaux et stimule la croissance des cellules tumorales. Sa surexpression est associée à de mauvais résultats.

Et je viens de mentionner deux CAM qui ciblent TROP-2, d'abord le datopotamab déruxtécane, et ici aussi, vous pouvez voir l'essentiel du déruxtécane. Ici, le RMA s'élève à 4, alors qu'avec, par exemple, le sacituzumab govitécane, le RMA s'élève presque à 8, soit des rapports nettement distincts. Les deux médicaments tirent parti des éléments de liaison clivables, et le sacituzumab govitécane contient une charge utile cytotoxique différente. Ces deux CAM ne sont qu'un exemple. Et vous voyez, le datopotamab déruxtécane appartient à ce que l'on appelle, ou que j'aime appeler, les plates-formes technologiques DXd. Il existe d'autres médicaments ciblant HER3 qui comptent dans la lutte contre le cancer du poumon. Voici le patritumab déruxtécane, qui cible HER2. Voici le trastuzumab déruxtécane. Les deux à gauche se lient à deux représentants de la famille HER.

Et ici, nous avons quatre sous-unités réceptrices, HER1 ou EGFR, puis HER2, HER3, HER4. La clé de l'activation réside dans la dimérisation de deux de ces sous-unités. Cette dimérisation active la cellule de façon permanente. Et si une activation permanente survient en raison d'une surexpression, par exemple, ou d'un statut de mutation, cela pourrait mener la cellule à exprimer un phénotype malin. Et ceux-ci sont connus comme des moteurs oncogènes. En attendant, comme nous pouvons nous attaquer à ces sous-unités réceptrices, elles sont désormais des cibles pour les traitements. La première cible des traitements a été la mutation du récepteur EGFR qui active le récepteur et pourrait être abordée par les ITK. Et ces mutations sont, par exemple, des délétions de l'exon 19 ou des mutations L858R dans l'exon 21.

Et vous voyez, la liaison du ligand s'active. Ensuite, la sous-unité réceptrice et sa mise en propriétés de dimérisation sont activées, puis vient le tour de la signalisation en aval. Et ici, HER3 est une cible sujette au

datopotamab déruxtécan. HER3 est exprimé dans le cancer du poumon non à petites cellules primitif, à plus de 80 % de son expression, même dans les cas de mutation EGFR. HER3-DXd fait l'objet de recherches dans le cancer du poumon non à petites cellules, muté et non muté. Je crois qu'Egbert abordera cette stratégie d'étude dans l'essai d'ensemble HERTHENA-Lung. Le trastuzumab déruxtécan, la communauté des oncologues le sait très certainement, a été évoqué lors de cette rencontre présidentielle à l'ESMO, avec le trastuzumab déruxtécan dans le cancer du sein, et le T-DXd qui cible HER2.

Si on en vient à l'adéquation cible de HER2, laissez-moi faire une remarque : cette cible adéquate se caractérise par une durabilité différente d'un type de cancer à l'autre. Dans le cancer du sein, une légère surexpression est déjà importante. On vient d'apprendre, à cette rencontre de l'ASCO, que ce traitement s'avérait très efficace dans les lignes avancées pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique dont l'expression reste modeste. Pour le cancer du poumon, les résultats sont très différents. Je crois qu'Egbert en parlera en ce qui concerne l'essai d'ensemble DESTINY-01. Ici, on pourrait montrer que la surexpression n'est pas aussi importante. C'est une mutation du récepteur qui donne un bon enrichissement à une population qui en tire un bénéfice.

Et quelle est la différence éventuelle ? Il semble que la mutation du récepteur soit associée à une biologie membranaire différente, avec un trafic transmembranaire plus rapide pour ces patients qui présentent des altérations. Ce qui signifie un meilleur mode d'altération chez ces patients dont le cancer présente des mutations. Et ici, DESTINY-Lung contenait deux cohortes, des cohortes surexprimées et des cohortes mutées. Je crois qu'Egbert en parlera lors de sa présentation. Et en termes d'altérations de HER2 dans le cancer du poumon non à petites cellules, les mutations sont la partie la plus basse du jeu, si j'ose dire, en termes d'altérations HER2. Les mutations conductrices de HER2 représentent 2 % à 4 % des cancers du poumon non à petites cellules.

C'est surtout l'insertion de l'exon 20 que l'on a pu détecter ici. Le séquençage de nouvelle génération constitue la référence pour détecter ces mutations, ici c'est DNR et une analyse SNG que l'on devrait employer. La surexpression est à l'origine de la plus grande part des altérations dans le cancer du poumon non à petites cellules avec jusqu'à 35 % des cas qui y sont attribués. Dans 3 à 6 % des cas, l'expression est élevée, et elle est facilement évaluable par immunohistochimie (IHC). L'amplification se produit dans 10 à 20 % des cas : elle exclut toute possibilité de mutations HER2. Ces deux-là ne se produisent pas simultanément, et on doit avoir recours à un diagnostic FISH pour les détecter. Le c-Met s'attaquant aux anticorps peut avoir des champs d'applications, par exemple avec le télisotuzumab védotine. On constate une expression ou une surexpression de c-Met chez 50 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec mutation EGFR.

Nous l'avons entendu pas plus tard qu'hier pour cette population de patients, chez les patients pouvant choisir un traitement à amplification après une rechute sous traitement par ITK s'ils sont porteurs d'une mutation EGFR au sein de l'ensemble à deux essais. Et ici, je voudrais donner un aperçu de cet anticorps, le télisotuzumab védotine. Cet anticorps a un avantage : il s'attaque au récepteur surexprimé. À elle seule, l'expression de c-Met dans les tumeurs ne prédit pas suffisamment la sensibilité aux inhibiteurs des petites molécules, car il y a une activation redondante des voies dirigées par c-Met. Ces CAM pourraient en profiter en se liant directement au récepteur. Il est difficile de détecter ces altérations ou cette expression, car le statut MET est très hétérogène, même au sein des tumeurs ou des tissus. L'échantillonnage constitue vraiment un problème à prendre en compte et le mode de détection de la méthodologie d'IHC reste à valider. La chose a été bien faite dans l'essai LUMINOSITY. Et ici, par exemple, plus de la moitié des patients à cancer non squameux ont été considérés comme ayant une expression intermédiaire et élevée des cellules présentant un degré d'expression de grade trois, une expression intermédiaire signifiant de 25 % à 49 % et une expression élevée signifiant 50 % ou plus. Je crois qu'Egbert parlera également des résultats en termes de luminosité. Un CAM cible-t-il la propension aux biomarqueurs ? L'efficacité du CAM dépend bien sûr de sa liaison à la cible. Il s'agit d'un point très important, mais l'efficacité du CAM ne dépend pas

systématiquement de l'enrichissement axé sur la cible, comme je viens de le dire pour le trastuzumab déruxtécan avec des mutations HER2.

Pour ces cibles, les biomarqueurs ne présentent pas d'utilité cohérente. Il y a par exemple le développement d'agents de ciblage de TROP-2 et, ici, le patritumab déruxtécan ciblant HER3. Et ici, regardez le ciblage de TROP-2 : on constate une efficacité avec différents types de cancer, mais sans IHC ou analyse SNG obligatoires à enrichir pour arriver à ces résultats. Le ciblage de HER2 constitue un cas bien différent. Ici, les stades mutationnels à l'IHC pourraient affecter l'enrichissement du patient. Vous avez ici, par exemple, le télisotuzumab védotine et le T-DXd. Et voici les résultats pour les cancers du poumon présentant une mutation. Cinquante-cinq pour cent ici dans la poitrine, 61 et ainsi de suite, vous voyez. Dans ce cas, tout dépend de la stratégie d'enrichissement. Les CAM sont axés sur la cible et ne dépendent pas de l'histologie.

On peut remarquer des activités diverses parmi les multiples histologies. Parlons brièvement des principes généraux. La chimiothérapie est administrée localement et est spécifique à une cible. L'impact sur le microenvironnement tumoral, vous l'avez vu : il exerce une toxicité par les diverses caractéristiques que j'ai pu mentionner. La cible de la toxicité tumorale... eh bien, ce serait mauvais si vous aviez une toxicité hors cible par libération de la charge utile en libre circulation. Et au moins, nous l'avons vu dans un cas ici, une cible indépendante dans une population cellulaire définie. Par exemple, ici, l'absorption d'ADC dans les macrophages alvéolaires liés à la PI. Cette hypothèse a été générée à partir d'un modèle simien. Et voilà : le passé, le présent, l'avenir.

Nous parlons ici des CAM de deuxième génération. Ceux-là sont constitués d'éléments de liaison clivables avec des charges utiles très puissantes, qui exercent un effet de témoin. Les prochaines générations pourraient montrer ici une activité contre les cellules qui expriment l'antigène à un faible degré et bénéficier d'une meilleure stabilité. Ici, vous avez par exemple des anticorps biparatopiques, c'est-à-dire des CAM bispécifiques, qui agissent contre deux cibles différentes, ou des CAM à double charge utile, ou encore des CAM à charges utiles immunostimulantes, ou des CAM porteurs de radionucléide. Il existe de nombreuses opportunités dans la conception et la mise en avant de ces composés. Et je voudrais conclure sur l'idée que ce domaine de recherche évolue vraiment vite. Ces composés sont conçus pour améliorer l'indice thérapeutique des agents antinéoplasiques, mais ils pourraient aussi tirer parti des propriétés du microenvironnement lui-même.

Sans oublier quelques exemples choisis pour les cibles que j'ai nommées : HER2, HER3, TROP2, c-Met ou encore les CEACAM. Nous sommes également confrontés à un défi permanent : délimiter des biomarqueurs robustes, d'une part en termes d'enrichissement approprié des patients, d'autre part pour peut-être trouver des biomarqueurs qui nous donnent une indication sur les effets secondaires potentiels et les éventuelles toxicités, comme bien entendu la PI.

Merci de m'avoir écouté. Je passe la parole au prochain intervenant.

**Dr Felip :** Merci. Merci pour votre présentation, Dr Thomas. À présent, le Dr Smit va nous présenter les résultats de ces CAM chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules.

**Dr Egbert Smit :** Bien. Merci, Enriqueta. Le concept du CAM n'est pas nouveau. Il a été découvert il y a plus d'un siècle par un immunologue allemand, Paul Ehrlich. Celui-ci soulignait déjà que lier des agents cytotoxiques aux anticorps permettrait d'orienter des médicaments vers des cibles spécifiques dans l'organisme. Remarquez que cela a pris au moins 40 ans. Aujourd'hui, dans les années 2020, nous disposons depuis plus d'un siècle d'une quantité assez importante de CAM en milieu clinique. Et je commencerai avec les CAM ciblant HER2, d'abord parce

que je suis le plus habitué à ces CAM, mais aussi parce que leur développement clinique est selon moi le plus avancé. Michael Thomas a donné une explication élégante de la structure de ce conjugué anticorps-médicament trastuzumab déruxtécán, je ne reviendrai donc pas dessus. Et le trastuzumab déruxtécán a été évalué dans l'étude appelée DESTINY-Lung01.

Il s'agissait d'une étude de cohorte multiple de patients présentant une surexpression de HER2, avec ou sans mutation de HER2. Ces patients devaient avoir eu un cancer du poumon non à petites cellules, métastatique et non résecable, et devaient avoir reçu au moins un traitement antérieur à base de platine. Les patients présentant des métastases asymptomatiques du SNC ont été autorisés à participer à l'étude, mais doivent avoir un bon indice de performance, et les patients inscrits dans la cohorte de HER2 mutant l'ont été sur la base des résultats locaux de l'analyse SNG. Je voudrais attirer votre attention sur le fait que la cohorte 2 a utilisé la dose de T-DXd de 6,4 milligrammes par kilogramme en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines, qui représente la dose un peu plus élevée.

La dose qui est également utilisée dans le cancer gastrique, mais pas dans le cancer du sein, où ils utilisent une dose de 5,4 milligrammes par kilogramme, a été utilisée dans la cohorte 1A de l'étude DESTINY-Lung01. Le critère d'évaluation principal des deux cohortes est confirmé par un examen indépendant du taux de réponse objectif, et il s'agit des suspects habituels dans les critères d'évaluation secondaires. Vous pouvez voir ici le critère d'évaluation principal, le taux de réponse objective par examen indépendant était de 55 %. Plus important encore, le graphique en cascade montre que seulement un ou deux patients ont la meilleure progression en termes de réponse de la maladie.

Le type de mutation n'avait pas d'importance, bien qu'il soit juste de dire que de loin, la majorité des patients avaient des mutations d'insertion de l'exon 20 HER2 dont la mutation YVMA est la mutation la plus courante, mais j'aimerais attirer votre attention sur le fait que l'expression de HER2 n'avait pas d'importance. La profondeur de la réponse était indépendante de la quantité de HER2 réellement présente à la surface des cellules. Et pour sélectionner ces patients, il fallait avoir une mutation plutôt qu'une surexpression de la protéine. Un traitement antérieur par HER2 TKI n'a pas non plus influencé le taux de réponse. À mon avis, il s'agit d'une découverte importante. Vous pouvez voir ici la SSP et la SG. La SSP moyenne était de 8,2 mois et la SG moyenne, chez les 91 patients traités dans l'ensemble de la cohorte, était de 17,8 mois.

Il convient de rappeler qu'avec les ITK dirigés par HER2, lors d'études précédentes dans ce groupe de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, les survies sans progression moyennes n'ont pas dépassé 5 mois. Par ailleurs, avec les anticorps monoclonaux fréquemment utilisés dans le cancer du sein comme le trastuzumab T-DM1 ou le lapatinib seul ou en association, la survie sans progression moyenne dépassait rarement cinq mois. Il s'agit en fait du meilleur résultat que nous ayons aujourd'hui dans le cancer du poumon non à petites cellules muté HER2 chez des patients préalablement traités par chimiothérapie et/ou par immunothérapie à base de platine. Lors de cette réunion, une analyse distincte a été menée sur les patients ayant des métastases du SNC, et le taux de réponse objective ne différait pas entre les patients qui avaient une métastase du SNC, qu'ils aient déjà eu antérieurement une métastase du SNC ou non. De même, les patients qui avaient deux lignes de traitement égales ou inférieures avaient un taux de réponse similaire à celui des patients ayant reçu plus de deux lignes de traitement. Et la durée de la réponse était presque la même, sauf pour les patients qui avaient des métastases du SNC, dont nous savons qu'ils présentaient un pronostic plus pessimiste. Il est donc juste de dire que le T-DXd a démontré une activité tumorale durable chez les patients ayant déjà été traités pour un cancer du poumon non à petites cellules tumorales, et les réponses étaient similaires, quelles que soient les métastases asymptomatiques du SNC et le nombre de traitements antérieurs. Ce composé entrera dans le traitement de

première ligne. Il existe actuellement un essai randomisé recrutant des patients, atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, métastatique, et porteurs d'une mutation HER2 dont le potentiel activateur est connu.

On peut mentionner un traitement antérieur avec notamment du platine : les patients ont été randomisés à la dose légèrement inférieure de 5,4 milligrammes, soit environ la dose administrée pour le cancer du sein et la dose utilisée dans DESTINY-Lung01. Le rapport de randomisation était de 2 pour 1, et le critère d'évaluation principal résidait de nouveau dans le taux de réponse global, tel que confirmé par un examen indépendant. Il s'agit, selon moi, d'une étude importante et ce pour deux raisons. Premièrement, il n'a pas été démontré, dans l'analyse intermédiaire qui a été présentée lors de cette réunion, que les 5,4 milligrammes par kilogramme avaient une efficacité égale par rapport aux 6,4 milligrammes par kilogramme. Ensuite, ce qui est plus important, cette dose réduit la toxicité.

Et en particulier, une toxicité a émergé lors de l'étude DESTINY-Lung01 : la pneumopathie interstitielle. Étonnamment, 25 % des patients ont présenté une PI comme effet secondaire majeur du traitement avec ce médicament. En revanche, lors de l'étude avec 5,4 milligrammes par kilo dans cette étude, les taux de pneumopathie interstitielle jugées de tout grade étaient de 5,9 %, soit nettement moins que les 25 % observés dans l'étude DESTINY-Lung01. Sur la base de ces données, la FDA a récemment accordé une approbation accélérée au T-DXd 5,4 milligrammes par kilo pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avec mutation HER2, non résecable ou métastatique, après un traitement systémique antérieur. J'espère que l'EMA sera du même avis : le médicament serait alors disponible en Europe et ailleurs dans le monde.

Cet agent, comme je vous l'ai dit, va devenir un médicament de première ligne. Une étude appelée DESTINY-Lung04 recrute actuellement des patients. Cette étude randomisée de phase 3 étudie l'innocuité et l'efficacité du T-DXd à des doses légèrement inférieures à celles du traitement de première ligne standard pour le cancer du poumon non à petites cellules, non résecable, localement avancé et métastatique, tout en activant les mutations HER2 par SNG des tissus ou de l'ADNct. Au total, 264 patients environ devront être inscrits. Pour répondre à la question de savoir si le traitement du T-DXd entraîne une meilleure survie sans progression, revenons maintenant à l'étude DESTINY-Lung01 et à celle de la cohorte 1.

La première cohorte a inclus des patients qui avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer du poumon métastatique ou à petites cellules, mais qui présentaient une surexpression de HER2 dans les tumeurs. Et cette surexpression a été mesurée par des techniques d'immunohistochimie, définies comme immunohistochimie 3+ ou 2+. Il y avait pour cela un système de notation utilisé de façon centralisé. Au total, lors de cette étude, 90 patients ont été inclus dans deux cohortes distinctes. Et on ne peut pas comparer ces cohortes de manière statistique, mais on peut regarder les différentes tables de toxicité et les différentes courbes de Kaplan Meier. Et c'est exactement ce que nous allons faire.

De même, la cohorte 1a avait pour critère d'évaluation principal le taux de réponse objective confirmé par un examen indépendant, et comme critères d'évaluation secondaires la durée de la réponse, la survie sans progression, la survie globale, le contrôle de la maladie et l'innocuité. Et ici, vous pouvez voir le graphique en cascade. Remarquez qu'ici, les résultats semblent très différents de ceux des patients ayant une mutation. Le taux de réponse objective, critère principal d'évaluation par examen indépendant, était de 26 % chez les patients traités avec une dose plus élevée de T-DXd, contre 34,1 % chez les patients traités avec une dose plus faible. Mais n'oubliez pas que les nombres sont petits : nous avons des intervalles de confiance à 95 % qui se chevauchent. La cohorte 1A semblait indiquer que les patients avec un grade IHC de 3 ou plus avaient des réponses un peu plus profondes.

Vous pouvez imaginer pourquoi. La protéine est utilisée comme cheval de Troie pour amener la charge cytotoxique. Si vous avez plus de chevaux de Troie, vous pouvez apporter plus de charges toxiques, mais ce n'était pas le cas. Il n'y avait aucune différence entre les patients à immunohistochimie de grade 2+ et l'immunohistochimie de grade 3 ou plus dans l'une ou l'autre des cohortes. Voici les courbes de Kaplan Meier. Je n'en parlerai pas une par une, sinon pour dire que ces courbes se ressemblent beaucoup et que les intervalles de confiance à 95 % ne se chevauchent pas. La survie moyenne sans progression était de 5 à 6 mois, et la survie globale médiane d'un peu plus d'un an. Notez qu'il s'agit essentiellement d'une cohorte de troisième ligne :

La majorité des patients de cette cohorte en sont à leur troisième ligne de traitement. Passons au membre suivant de la famille de protéines HER, HER3. Comme le professeur Thomas vous l'a dit, il existe un CAM, le patritumab déruxtécan, qui cible HER3. Et surtout, cela pourrait être important dans le cadre de la résistance aux ITK de l'EGFR pour les patients dont l'EGFR a muté. Prenez les mécanismes de résistance des patients qui deviennent résistants à l'osimertinib, ou la norme de soins des ITK de l'EGFR TKI pour les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR : chez la majorité des patients, cela nous est en fait inconnu. Or, ce serait très utile quand nous devons administrer un traitement non ciblé à ces patients. À présent, HER3 pourrait peut-être faire office de cible. Voici les résultats d'une étude japonaise qui a examiné des échantillons de biopsie prélevés avant le traitement avec des ITK de l'EGFR pour un cancer à mutation de l'EGFR et après le traitement.

Et comme vous pouvez le voir sur les barres bleues, sur des échantillons post-traitement que le score H HER3, c'est-à-dire le couple d'intensité par le nombre de cellules positives dans l'échantillon, était presque toujours plus élevé dans les échantillons post-traitement, ce qui en fait une cible attrayante pour le patritumab déruxtécan. Cela a été évalué dans une étude de phase 1, avec une partie d'escalade de dose, et qui a fait émerger beaucoup de chiffres. Les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR et qui avaient déjà reçu un ITK de l'EGFR et une chimiothérapie à base de platine ont pu y être traités dans le cadre d'une extension de dose. Pour cette cohorte de patients, la dose choisie a été de 5,6 milligrammes par kilo. Vous pouvez voir ici que d'autres patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non mutés par l'EGFR sont également inclus dans des études : nous n'avons pas encore d'informations à leur sujet.

Vous voyez ici le graphique en cascade de HER3-DXd. Il n'est pas aussi impressionnant que chez les patients porteurs d'une mutation HER2, je l'admets, mais la majorité des patients ont quand même montré des réponses. La ligne en pointillés que vous voyez ici marque 30 % de rémission partielle, et un bon nombre de ces patients, 40 % des patients au total, ont eu une rémission partielle. Au bas de la diapositive, vous pouvez voir les mutations activatrices de l'EGFR, qu'il y ait eu ou non d'autres mutations, des amplifications, ou encore des mutations et des fusions hors EGFR conférant une résistance. Vous n'êtes pas obligé de le lire, mais ce que vous pouvez comprendre, c'est que ce médicament a une activité, quel que soit le mécanisme de résistance détecté dans un échantillon de biopsie d'avant traitement.

La survie sans progression moyenne de 8,2 mois et la survie globale moyenne au moment de cette analyse n'ont pas été atteintes. J'aimerais vous rappeler que dans ce contexte, la chimiothérapie entraîne une SSP moyenne du même nombre de mois environ, mais la SG moyenne tourne en général autour d'un an. Et encore une fois, la FDA a accordé à ce médicament le statut de thérapie innovante (breakthrough therapy). Bien entendu, un tel traitement doit être suivi en clinique, et il existe une étude randomisée qui recrute des patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR avec une ou deux lignées antérieures, ou qui ont épuisé les ITK de l'EGFR. Au moins un tiers avaient reçu un ITK ciblant l'EGFR, et ces patients seront randomisés pour recevoir un traitement par patritumab déruxtécan 5,6 milligrammes toutes les trois semaines ou une chimiothérapie à base de platine.



Et là encore, le critère d'évaluation principal de cette étude est la survie sans progression avec un certain nombre de critères d'évaluation secondaires. Pour TROP-2, le professeur Thomas vous a parlé de la cible comme du médicament. Ce composé a été évalué lors d'un certain nombre d'études chez des patients sélectionnés et non sélectionnés atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules. L'étude TROPION-PanTumor01 de Dato-DXd a évalué trois doses. Vous pouvez voir ici le graphique en cascade. Des réponses ont été observées à toutes les doses de Dato-DXd. Selon les calculs, la plupart des réponses ont été observées dans la cohorte de 6 milligrammes, avec une durée médiane d'au moins 10,5 mois. Et cette dose a été proposée pour une étude plus approfondie, notamment dans l'étude TROPION-Lung01.

Citons aussi une étude de deuxième ligne sur le cancer du poumon non à petites cellules, où notre norme de soins, le traitement de deuxième ligne docétaxel administré à la dose de traitement standard, sera comparée à Dato-DXd. Ici encore, la survie sans progression et la survie globale figurent parmi les critères d'évaluation secondaires. Cette étude recrutera des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, métastatique, sans altérations génomiques exploitables au moment de la randomisation. Ils doivent être traités avec au moins une chimiothérapie à base de platine, en association avec un inhibiteur de point de contrôle. L'état de performance doit être bon, la biopsie d'avant le traitement est obligatoire et environ 600 patients seront randomisés.

Ici, l'idée est de remplacer la chimiothérapie et le régime doublet platine par ce médicament. Dans un régime triple, en association avec l'immunothérapie, le partenaire platine pourrait être remplacé par Dato-DXd. Et une étude, ou du moins ses premières données, ont été présentées à la Conférence mondiale sur le cancer du poumon. C'est une étude de cohorte multiple. Nous n'allons pas nommer toutes les cohortes, mais la question est de savoir si nous pouvons remplacer le platine ou le partenaire platine par ce composé. Vous pouvez voir ici les premiers résultats de cette stratégie : le pourcentage de changement du diamètre de la tumeur est représenté sur ce diagramme de Kiviati. Bien entendu, la sécurité est ici un problème pertinent. La majorité des patients, qu'ils reçoivent un traitement double ou triple, ont eu des effets secondaires, mais les effets secondaires graves étaient rares : 10 % dans le bras sous bithérapie et 15 % dans le bras sous trithérapie.

La PI, en particulier, ne semble pas poser de problème. Un bon nombre de réponses ont pu être observées, tant dans le bras sous bithérapie que dans celui sous trithérapie. Il existe plus de CAM qui ciblent TROP-2, notamment le sacituzumab govitécan. Ce composé a été testé dans le cancer du poumon non à petite cellule, métastatique et précédemment traité signalé il y a déjà quelques années : le taux de réponse objectif y était de 20 % avec une durée de réponse de 6 mois. Encore une fois, l'expression de TROP-2 ne s'est pas avérée constituer un marqueur prédictif, principalement parce que la plupart des cellules tumorales expriment TROP-2, ce qui en fait une cible attrayante pour les CAM anti-TROP-2. Il existe également un autre CAM anti-CEACAM5, le tusamitamab ravtansine. J'arrive à peine à prononcer ce nom !

Sa structure est assez différente de celle des autres CAM. Il est composé d'un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui cible CEACAM5. Il est lié de manière covalente à une charge cytotoxique puissante et son rapport d'anticorps médicamenteux est un peu plus faible que celui des composés DXd. Deux études de phase 1 ont été présentées. Comme vous pouvez le voir, cela peut à nouveau conduire à des réponses importantes ou plus profondes, qui peuvent durer assez longtemps. Par ailleurs, ce composé est entré dans les tests de phase 3, encore une fois dans le cadre du traitement de deuxième ligne où le docétaxel fait office de comparateur. Les patients seront randomisés un à un pour recevoir ce médicament ciblant CEACAM5 : cette étude s'appelle CARMEN-LC03, et son critère d'évaluation principal réside dans la survie sans progression et la survie globale.

Parlons des CAM ciblant c-Met : le télisotuzumab védotine ou Teliso-V, est un conjugué anticorps-médicament ciblant c-Met et dont la charge est un inhibiteur microtubulaire appelé MMAE. Encore une fois, un élément de liaison clivable a été testé dans une étude appelée LUMINOSITY, nom qui, pour moi, en dit long sur l'avis des investigateurs sur ce composé. Cette étude de phase 2 en cours vise à identifier les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules surexprimant c-Met à qui ce type de traitement convient le mieux, ou pouvant le recevoir en deuxième ou troisième ligne. Elle vise aussi à étendre davantage le traitement. Pour cette étude, on recherche un groupe particulier de patients qui sont les mieux adaptés pour ce traitement.

Une étude à cohorte multiple a été initiée et rapportée à plusieurs reprises à des moments prédéfinis, notamment pour une cohorte de patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde avec un EGFR de type sauvage et une expression élevée de c-Met, tel que défini par immunohistochimie ou selon le taux intermédiaire de c-Met. Et il en va de même pour les patients porteurs de mutations de l'EGFR. Il existe même une cohorte pour les cancers à cellules squameuses. Le médicament est administré toutes les 2 semaines. Ici, des décisions s'appuyant sur des limites statistiques antérieures, ou dépassant les limites statistiques définies antérieures, conduiraient au passage d'un seul bras au stade 2. Un groupe de patients se démarque ici : ceux qui ont un cancer du poumon non squameux et non à petites cellules, avec un EGFR de type sauvage et une expression élevée de c-Met. Sur les 23 patients inscrits, 12 en faisaient partie.

Au total, 52 % des patients ont présenté une réponse, mais pour l'EGFR de type sauvage dans l'ensemble de la cohorte, y compris les intermédiaires, le taux de réponse était de 36,5 %. Ce résultat est plutôt décevant : je crois que cette stratégie n'a pas fonctionné pour les patients ayant progressé sous inhibiteurs d'EGFR. Néanmoins, et encore une fois, la FDA a accordé le statut de thérapie innovante (*breakthrough therapy*) pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules, de type sauvage, non squameux et avec des niveaux élevés de surexpression de c-Met. Ce sera mis en avant en contexte clinique. Enfin, un certain nombre d'essais cliniques sont en cours, avec un certain nombre de cibles, et je n'en ai pas parlé aujourd'hui. La majorité de ces études cliniques sont encore à un stade précoce, mais je pense qu'en général, il est bon de faire attention à ces nouvelles classes de médicaments très intéressantes.

Cela étant dit, je vous remercie pour votre attention.

**Dr Felip :** Merci, Egbert. Dans cette dernière présentation, je vais vous parler brièvement de la toxicité de ces agents, mais aussi de leurs perspectives d'avenir. Nous avons vu les CAM et leur mode d'action. Et nous avons observé divers événements indésirables avec les différents agents, ce qui est normal, puisque les anticorps et les médicaments cytotoxiques peuvent différer. Mais en général, les toxicités cliniques d'une maladie comprennent des événements indésirables hématologiques, gastro-intestinaux, hépatiques, neurologiques, pulmonaires et ophtalmologiques et des niveaux modérés d'alopécie. Il me semble important de se concentrer sur le diagnostic, la gestion et le suivi de la pratique. La toxicité la plus connue du trastuzumab déruxtécán est peut-être la PI, c'est-à-dire la pneumopathie interstitielle ou la pneumonie.

On l'a vu dans une étude chez des patients porteurs de mutations HER2, préalablement traités, publiée dans le *New England Journal of Medicine*. 26 % des patients de cette étude ont présenté une pneumonie/PI. Parmi eux, 20 % des patients, soit la grande majorité, avaient une PI de grade 1 et 2. Au moment de la clôture, 54 % des cas signalés par les investigateurs étaient résolus. Il existe d'autres toxicités associées au trastuzumab déruxtécán dans le cancer du poumon non à petites cellules avec mutation HER2. Dans cet essai, je voudrais peut-être souligner que la nausée est présente dans 73 % des cas, dont 64 % de grade 1 et 2. Nous avons mentionné les alopecies de grade 1 et 2 chez 46 % des patients, la neutropénie chez 16 % d'entre eux et la diarrhée chez 29 % des patients, elles aussi de grade 1 et 2 dans la grande majorité des cas.

Le Dr Smit a mentionné une étude chez des patients présentant une surexpression de HER2 et comparant deux doses différentes, 5,4 milligrammes par kilo ou 6,4 milligrammes par kilo. Dans cette étude, la PI a diminué dans la cohorte de patients traités avec 5,4 milligrammes par kilo, ce qui a permis d'établir ces doses chez les patients présentant des mutations HER2 et atteints de cancer du poumon non à petites cellules. La toxicité associée au patritumab déruxtécán chez les patients présentant des mutations de l'EGFR et une résistance à un ITK antérieur comprenait une thrombocytopenie chez 30 % des patients, une neutropénie chez 19 % d'entre eux et de la fatigue chez 14 % des patients. Comme on le voit, 7 % des patients ont présenté une PI. Dans ces études, des événements indésirables survenus pendant le traitement et associés à l'arrêt du traitement ont été observés chez 11 % des patients environ.

Nous avons également discuté des résultats obtenus avec le patritumab déruxtécán chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, préalablement traités. Il existe trois dosages différents à analyser. Le dosage standard est de 6 milligrammes par kilo. Parmi les patients traités avec ces doses, on peut voir uneILD chez 6 % d'entre eux. Des événements indésirables émergents du traitement ont été associés à l'arrêt dans 14 % des cas. Cependant, encore une fois, les toxicités les plus fréquentes étaient des nausées, des stomatites, de l'alopécie, des vomissements ou de l'anémie. Le Dr Smit a également présenté les résultats de l'association du deruxtecán en association avec le pembrolizumab, voire le pembrolizumab plus carboplatine. Et dans l'ensemble, les combinaisons semblent bien tolérées.

Lorsque nous cherchons des cas de PI, nous voyons qu'avec la combinaison triplet dato + pembro + agent de platine, un patient a présenté une PI de grade 3, soit 2 % des patients inclus. De même pour trois patients sous bithérapie, soit 8 % des patients. Mais encore une fois, avec un traitement combiné, les toxicités les plus fréquentes incluent des nausées, de la stomatite, de l'anémie ou des vomissements. Avec le sacituzumab govitécán, lui aussi un inhibiteur de TROP-2 chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et déjà prétraités, on peut voir des nausées chez 80 % des patients, la majorité de grade 1 et 2 des diarrhées chez 61 % des patients, une neutropénie chez 37 % d'entre eux, des vomissements chez 35 % des patients et une leucopénie chez 19 % des patients.

Télisotuzumab-V. Quel nom compliqué ! Le CAM ciblant MET a été analysé chez des patients préalablement traités et surexprimant c-Met. Nous pouvons aussi mentionner les pneumonies. Ici, une pneumonie de grade 3 ou plus a été signalée chez 2,2 % des patients. Et avec cet agent, les toxicités les plus fréquentes étaient des neuropathies périphériques chez 25 % des patients, des nausées chez 22 % des patients, une vision floue chez 18 % des patients et une kératinite chez 13 % des patients inclus. Ces agents sont également associés à des troubles oculaires. Sur le tusamitamab ravtansine, là encore le Dr Smit vous a présenté cette étude, un petit nombre de patients ont été inclus. Mais dans ce cas, les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement étaient les troubles oculaires. 11 patients ont été inclus, mais une kératite a été observée chez 54 % des patients inclus dans l'essai.

Les CAM sont des chimiothérapies ciblées, mais il s'agit de chimiothérapies quand même. Quand leurs toxicités ont fait l'objet d'une analyse, dans l'ensemble, nous avons observé des niveaux modérés à élevés de neutropénie, d'alopécie et d'effets secondaires gastro-intestinaux. Les tests pharmacogénomiques pourraient assumer ce rôle. Une étude sur le cancer du sein triple négatif avec le sacituzumab govitécán montre une neutropénie plus sévère chez les patientes ayant l'allèle UGT1A1\*28. Il s'agit d'une étude en cours ; elle analyse ce prédicteur potentiel de toxicité. Et la PI est une toxicité pertinente pour de multiples ADC. Nous devons nous concentrer sur l'orientation multidisciplinaire de la PI et de la pneumonie.

Pour les patients présentant des modifications radiographiques compatibles avec une PI, une pneumonie ou l'apparition aiguë de symptômes pulmonaires nouveaux, ou d'autres symptômes, ou une aggravation des

symptômes déjà présents, par exemple de la dyspnée, de la toux ou de la fièvre, nous devrions envisager une TDM à plus haute résolution, une consultation avec un pneumologue, peut-être une consultation en infectiologie si indiquée, envisager une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire, faire un test de la fonction pulmonaire et mesurer la saturation en oxygène. Bien sûr, nous devons aussi exclure d'autres étiologies potentielles. Et dans cette diapositive, nous avons un résumé de la prise en charge de la PI/pneumonie. En présence d'une pneumonie de grade 1, qui devrait être aussi symptomatique, il faut arrêter le trastuzumab déruxtécan. Nous pouvons toutefois le reprendre si la PI se résout entièrement, à un grade zéro.

La prise en charge de cette PI, si elle est à un grade 1, consiste à surveiller et à suivre de près le patient tous les deux à trois jours, envisager un examen d'imagerie et également des stéroïdes systémiques. Pour les patients dont le cancer atteint un grade 2, 3 ou 4, le trastuzumab déruxtécan doit être arrêté définitivement. Bien sûr, au grade 2, on doit commencer les stéroïdes systémiques et surveiller de près les symptômes. Même chose pour les patients atteignant un grade 3 et 4 : ces patients doivent clairement être hospitalisés, mais on doit aussi communiquer avec eux. Nous devons expliquer aux patients la toxicité potentielle et leur rappeler qu'ils doivent consulter rapidement si un symptôme survient.

Chez les patients traités avec des CAM, nous devons probablement surveiller les symptômes initiaux de près. Il faut leur poser des questions, leur demander leurs symptômes de PI et de pneumonie. Il est recommandé de les voir toutes les quatre à six semaines. Des évaluations IRM régulières sont également exigées. Un autre symptôme de toxicité est moins souvent évoqué : les nausées et les vomissements. Il existe un article où un groupe d'experts italiens ont consigné leurs recommandations, et comme vous pouvez le voir sur la diapositive, le trastuzumab déruxtécan est associé à un potentiel émétogène modéré selon les recommandations de l'ASCO et du NCCN. Or, selon les recommandations du NCCN, le sacituzumab govitécan a un potentiel émétisant élevé. Cette diapositive montre que la majorité des CAM provoquent des nausées et des vomissements.

Il y a des recommandations en matière de prophylaxie antiémétique, mais nous devons probablement travailler davantage sur ces recommandations. Je tiens aussi à mentionner les événements indésirables oculaires. Ils sont associés à des CAM qui impliquent la surface oculaire et comprennent une vision floue, des yeux secs et une toxicité spécifique pour la cornée. Dans la majorité des cas, cette toxicité reste en-deçà du grade 2 et peut se résoudre. Les mécanismes toxicologiques et la pathogenèse de ces toxicités ne sont pas bien compris. Il est important de travailler avec l'ophtalmologiste et, lors de notre consultation, nous devons peut-être demander aux patients s'ils ont vécu de nouveaux événements indésirables liés à la cornée. Avez-vous du mal à lire pendant la journée ? Des problèmes de yeux ? Des problèmes quand vous utilisez un ordinateur, le téléphone ou la télévision ? Une douleur ou de l'inconfort aux yeux ou autour des yeux ?

En ce qui concerne le bélantamab mafodotin, un agent principalement utilisé par les hématologues, on trouve quelques recommandations dans la littérature pour prévenir ces événements à la cornée. Bien sûr, on peut envisager des modifications de dose, mais avec ce CAM en particulier, ils recommandent l'utilisation régulière de gouttes lubrifiantes sans conservateur. Si possible, le patient doit éviter de porter des lentilles de contact. J'aimerais aussi discuter davantage d'un autre point qui nous oriente vers l'avenir : les biomarqueurs. Nous en avons discuté, pour les patients porteurs de mutations HER2, la mutation HER2 est un marqueur net. On peut évoquer la surexpression de HER2 et des mécanismes par lesquels le trastuzumab déruxtécan est actif chez les patients porteurs de mutations de HER2.

Des études pratiques montrent que l'activation des mutations HER2 améliore l'intracellularisation du récepteur et l'absorption intracellulaire du CAM par le récepteur HER2. Dans le cas du patritumab déruxtécan, lors de l'étude publiée dans Cancer Discovery, des réponses ont été observées dans les tumeurs avec une large gamme de scores

H membranaires HER3, mais il semble que les réponses des patients ayant des scores H membranaires HER3 plus élevés à la référence se sont légèrement enrichies. Avec ces agents, la question se pose : avons-nous besoin d'un biomarqueur ? Lequel ? Pour le trastuzumab déruxtécan chez les patients atteints de HER2, cela semble clair, mais nous pourrions en parler lors d'une autre discussion.

Dans le cancer du sein triple négatif sous sacituzumab govitécan, il existe une analyse prospective, mais il semble que les patientes ayant une surexpression élevée ou moyenne de TROP-2 dans la tumeur aient une meilleure médiane de survie globale avec cet agent. Un autre point pour l'avenir concerne les mécanismes de résistance aux CAM. Je tiens à admettre que de nos jours, les mécanismes de résistance associés à l'utilisation des CAM restent mal compris. Certaines études portant principalement sur le cancer du sein montrent qu'une exposition à long terme aux CAM ciblant HER2 peut réduire l'expression de HER2. Et encore une fois, dans le cancer du sein triple négatif, il existe un rapport de cas montrant que les mutations de TOP1 peuvent être corrélées à une diminution de la sensibilité au sacituzumab govitécan lors du traitement.

Et enfin, les traitements combinés. Plusieurs traitements combinés sont actuellement à l'essai. Nous avons l'analyse du trastuzumab déruxtécan plus durvalumab en association avec le cisplatine ou le carboplatine, ou le pémétréxed en première ligne chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules surexprimant HER2. Nous avons également analysé l'association du trastuzumab déruxtécan avec le pembrolizumab, le patritumab déruxtécan plus l'osimertinib chez des patients porteurs de mutations de HER2. Sans oublier l'association d'osimertinib plus Dato-DXd chez les patients présentant des mutations de l'EGFR avec progression de la maladie sous osimertinib, ou encore l'association de Teliso-V avec l'erlotinib, le nivolumab ou l'osimertinib, et le sacituzumab govitécan avec plusieurs immunothérapies. Dans les prochains mois, nous aurons probablement les résultats de ces traitements combinés.

À mon avis, oui, les CAM forment une classe innovante d'agents anticancéreux. Je pense que les résultats que nous avons vus aujourd'hui sont vraiment prometteurs. Il est important de connaître les événements indésirables pour promouvoir des interventions précoces et efficaces. On peut en parler, non ? Nous devons probablement affiner les marqueurs prédictifs, au moins dans quelques situations.

À ce jour, nous analysons plusieurs traitements combinés, même s'il restera important d'obtenir les résultats des essais randomisés des traitements de seconde ligne après une chimiothérapie et une immunothérapie.

*Il s'agit d'une transcription qui n'a pas été révisée.*

#### **Avis de non-responsabilité**

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. La lecture du contenu de ce document ne permet pas d'obtenir de crédit de formation médicale continue (FMC). Pour participer à cette activité, consultez le site <https://www.medscape.org/viewarticle/981240>

Pour toute question sur le contenu de cette activité, contactez le prestataire responsable de cette activité éducative, à l'adresse [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

L'activité éducative ci-dessus peut impliquer des scénarios simulant des cas. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs, et aucune association avec un patient réel ne peut être envisagée ou suggérée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas forcément l'opinion de WebMD Global, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été autorisés par l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*) pour une utilisation en Europe et des utilisations hors AMM de produits autorisés. Avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné, un professionnel de santé qualifié doit être consulté. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC