

Une étude pivot de phase III montre que Tykerb^{MC} (ditosylate de lapatinib) double presque le délai de progression des cancers du sein avancés HER2-positifs

D'autres données présentées au congrès annuel de l'ASCO font également valoir une activité préliminaire de Tykerb^{MC} sur les métastases cérébrales associées au cancer du sein et une activité dans le cancer du sein inflammatoire récidivant

MISSISSAUGA (Ontario) – 3 juin 2006 – GlaxoSmithKline plc [NYSE:GSK, LSE: GSK] a annoncé aujourd'hui les résultats de dernière heure d'un vaste essai pivot de phase III à répartition aléatoire sur Tykerb (ditosylate de lapatinib), inhibiteur de deux récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille ErbB (HER). Dans cette étude, l'association de Tykerb et de la capécitabine (Xeloda[®]) a presque doublé l'intervalle sans progression par rapport à la capécitabine seule (36,9 semaines [8,5 mois] contre 19,7 semaines [4,5 mois], $p = 0,00032$) chez les femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique réfractaire, en progression après un traitement par le trastuzumab (Herceptin[®]) et d'autres protocoles anticancéreux¹. En avril 2006, GSK a arrêté le recrutement, sur recommandation unanime d'un comité indépendant du contrôle des données, l'étude ayant atteint l'objectif principal (délai de progression) et dépassé les critères d'interruption prédéterminés cités dans la charte du comité.

Les résultats de cet essai et de plusieurs autres études importantes sur Tykerb sont présentés aujourd'hui au congrès annuel de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), à Atlanta, en Géorgie.

Tykerb est un médicament expérimental qui n'a pas encore été homologué par aucun organisme de réglementation.

« Le cancer du sein HER2-positif peut progresser durant ou après un traitement par le trastuzumab, d'où la nécessité de disposer d'une option de rechange, capable de bloquer la fonction du récepteur HER2 par un autre mécanisme », a commenté Charles Geyer, MD, directeur de la division d'oncologie mammaire du Allegheny General Hospital, à Pittsburgh en Pennsylvanie, et chercheur principal de cet essai. « Ces résultats indiquent que le lapatinib [Tykerb] peut assurer le relais, lorsque le trastuzumab n'arrive plus à maîtriser la maladie. »

Tykerb, une petite molécule administrée par voie orale, inhibe la tyrosine kinase des récepteurs ErbB1 et ErbB2. L'activation de ces récepteurs est associée à la prolifération cellulaire et à divers processus intervenant dans la progression et l'invasion tumorales ainsi que la formation de métastases. Leur surexpression, décelée dans une variété de tumeurs humaines, est un indicateur de pronostic défavorable et de survie globale réduite.

L'essai EGF 100151 est une étude multicentrique internationale ouverte regroupant 392 femmes porteuses d'un cancer du sein avancé ou métastatique surexprimant le récepteur ErbB2, en progression après un traitement par le trastuzumab et d'autres thérapies anticancéreuses. L'analyse intermédiaire a porté sur 321 patientes (160 dans le groupe Tykerb-capécitabine et 161 dans le groupe capécitabine en monothérapie)¹. Des centres canadiens ont participé à l'étude.

Les effets indésirables (EI) responsables d'abandons étaient similaires dans les deux groupes (14 % avec l'association et 11 % avec la capécitabine seule), de même que l'ensemble des EI. La bithérapie a causé des diarrhées, le syndrome mains-pieds et des éruptions cutanées. Une baisse relative (asymptomatique) ≥ 20 % de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), indice de la performance cardiaque, mesurée par électrocardiographie, a été enregistrée chez 2,5 % des patientes recevant l'association et moins de 1 % des femmes sous capécitabine; la FEVG est revenue à la normale dans tous les cas.

Activité de Tykerb^{MC} dans les métastases cérébrales associées au cancer du sein

Il faut absolument trouver un traitement pour les métastases cérébrales car, dans le tiers des cas, le cancer du sein métastatique surexprimant ErbB2 se dissémine au système nerveux central. À ce stade, le pronostic global est sombre, le taux de survie à un an (après le diagnostic) étant de l'ordre de 20 % en moyenne⁴. Une autre analyse issue de l'étude EGF100151 (Late-Breaking Abstract) laisse entrevoir que Tykerb contribue à réduire l'incidence de métastases cérébrales. En effet, l'analyse intérimaire révèle que seulement 4 femmes ont présenté des métastases cérébrales dans le groupe Tykerb-capécitabine par rapport à 11 dans le groupe recevant la capécitabine en monothérapie¹.

Un autre essai (Abstract #503) présenté aujourd'hui au congrès de l'ASCO fournit des données préliminaires suggérant que Tykerb pourrait être efficace pour traiter les métastases cérébrales associées au cancer du sein. L'essai de phase II s'est déroulé au centre d'oncologie Dana-Farber/Harvard, à l'université de la Caroline du Nord et à l'université de Georgetown et était commandité par le programme d'évaluation des traitements anticancéreux du National Cancer Institute. Tykerb a été évalué chez 39 femmes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif ayant métastasé au SNC pendant qu'elles étaient sous trastuzumab. D'après le résumé, deux patientes ont obtenu une réponse partielle, d'après les critères RECIST, qui comprennent uniquement une

mesure unidimensionnelle (plus grand diamètre) des tumeurs solides. La maladie s'est stabilisée pendant au moins 16 semaines chez cinq autres patientes. Une analyse volumétrique, qui fournit une mesure tridimensionnelle, plus précise, de la tumeur, effectuée chez 20 patientes, a révélé une diminution du volume des lésions cérébrales chez 8 femmes (40 %), ≥ 30 % dans cinq cas et de 15 à 30 % dans trois cas. Même si l'étude n'a pas mis en évidence le degré d'activité escompté d'après les critères RECIST, elle conclut que les signes d'effet clinique préliminaire sont suffisants pour suggérer que Tykerb pénètre le SNC². Les effets indésirables les plus fréquents de Tykerb étaient la diarrhée (grade 3 : 21 %), la fatigue (grade 3 : 16 %) et des éruptions cutanées (grade 3 : 5 %).

Cancer du sein inflammatoire

Le cancer du sein inflammatoire (CSI) est une forme particulièrement agressive et dévastatrice, entraînant des effets secondaires graves et de pronostic extrêmement péjoratif. Le CSI résulte de l'obstruction des vaisseaux lymphatiques par les cellules mammaires cancéreuses et se dissémine rapidement à d'autres parties de l'organisme en règle générale. La survie moyenne est d'environ trois ans après le diagnostic⁵.

Un autre essai présenté aujourd'hui (Abstract #502) à la réunion de l'ASCO a évalué Tykerb en monothérapie dans le CSI récidivant ou réfractaire. Les 57 patientes recrutées ont été réparties en deux groupes : celles surexprimant le récepteur ErbB2 et celles ne surexprimant pas ErbB2. Les deux groupes ont reçu Tykerb. Les résultats de l'analyse ont indiqué un taux de réponse clinique de 62 % (15 femmes sur 24) dans le groupe avec surexpression de HER2³.

Tykerb a été généralement bien toléré dans cet essai. La plupart des effets secondaires étaient des réactions cutanées et gastro-intestinales de grade 1 ou 2.

« Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent parmi les femmes canadiennes; en 2006, on estime qu'environ 22 300 femmes auront un cancer du sein et que 5 300 en mourront », a affirmé Karen Gelmon, MD, oncologue médicale, chef du groupe sur les tumeurs mammaires et directrice clinique des thérapies avancées, au BC Cancer Agency à Vancouver. « Les progrès dans la recherche sur le cancer du sein sont essentiels pour élaborer des stratégies d'éradication de cette maladie qui fait des milliers de victimes chaque année au Canada. »

À propos de GlaxoSmithKline

À titre de géant mondial voué à la recherche dans le domaine des médicaments et des soins de santé, la société GlaxoSmithKline Inc. est résolue à améliorer la qualité de la vie en aidant les gens à être plus actifs, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps. En 2004 seulement, GSK a consacré plus de 140 millions de dollars au secteur recherche-développement, ce qui la place parmi les 15 entreprises qui investissent le plus à ce chapitre au Canada. Membre du programme Imagine, elle est également reconnue année après année comme l'un des 50 meilleurs employeurs au pays.

-30-

Pour tout complément d'information :

Hill & Knowlton

- Peter Gay : (416) 413-4732 (bureau) / (416) 523-1420 (ASCO) / peter.gay@hillandknowlton.ca
- Farah Meghji : (416) 413-4737 (bureau) / (416) 894-3174 (cellulaire) / farah.meghji@hillandknowlton.ca
- Julie Holroyde : (416) 413-4625 (bureau) / (416) 805-7942 (cellulaire) / julie.holroyde@hillandknowlton.ca

GlaxoSmithKline

- Communications d'entreprise : (905) 819-3363

Notes à l'intention des rédacteurs :

Tykerb^{MC} est également appelé GW572016.

Tykerb^{MC} est utilisé en vertu d'une licence par GlaxoSmithKline Inc.

Xeloda[®] et Herceptin[®] sont des marques déposées de Hoffmann-La Roche Limitée.

Pour accéder à la médiathèque du groupe GSK Oncologie, prière de consulter le site <http://www.cancermedia.com>.

Références :

1. Late Breaking Abstract : présenté au congrès annuel de l'ASCO le 3 juin 2006.
2. Abstract #503 – Essai de phase II sur le lapatinib pour les métastases cérébrales chez les femmes porteuses d'un cancer du sein HER2+.
3. Abstract #502 – EGF103009, essai de phase II sur le lapatinib en monothérapie chez des femmes porteuses d'un cancer du sein inflammatoire (CSI) récidivant ou réfractaire : Activité clinique et facteurs biologiques prédictifs de réponse.
4. R. Weil *et al.* Breast Cancer Metastasis to the Central Nervous System. *American Journal of Pathology*. 2005;167:913-920.
5. National Cancer Institute.