

## **De nouvelles données montrent que Tykerb pourrait être bénéfique pour les femmes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 positif**

**MISSISSAUGA, ON – 3 juin 2007** – Les résultats de deux études sur Tykerb<sup>MC</sup> (ditosylate de lapatinib), un médicament oral utilisé dans le traitement du cancer du sein HER2 positif à un stade avancé, ont été présentés lors du congrès annuel de 2007 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui se tenait à Chicago, Illinois (États-Unis). Dans les études, Tykerb a : amélioré le délai avant la progression de la maladie lorsqu'il a été utilisé en association avec le paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) comme traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2 positif;<sup>1</sup> et réduit le volume de la tumeur cérébrale chez certaines femmes dont le cancer du sein s'était propagé au cerveau.<sup>2</sup> Tykerb est présentement en cours d'évaluation par Santé Canada et sa commercialisation n'a pas encore été approuvée.

« Tykerb représente une nouvelle option pour les femmes ayant un cancer du sein avancé HER2 positif », déclare la D<sup>re</sup> Karen Gelmon, oncologue médicale, chef du groupe sur les tumeurs mammaires et directrice clinique des thérapies de pointe, au BC Cancer Agency à Vancouver, Colombie-Britannique. « Les données présentées au congrès de l'ASCO nous permettent d'en savoir plus long sur Tykerb. D'autres études sont actuellement en cours pour déterminer comment Tykerb sera utilisé dans le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif. »

Tykerb est une thérapie ciblée, administrée une fois par jour, par voie orale, à des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif à un stade avancé ou métastatique. Cette petite molécule est le premier inhibiteur oral de la tyrosine kinase à double action, c.-à-d. qui cible à la fois les récepteurs EGFR (ErbB1) et les récepteurs HER2 (ErbB2), associés à la prolifération des cellules cancéreuses, à la progression de la tumeur, à l'envahissement et aux métastases. Une surexpression de ces récepteurs a été observée dans diverses tumeurs humaines et est un indicateur de pronostic défavorable et de survie globale réduite.

### **Données présentées au congrès de l'ASCO**

#### **Tykerb en association avec le paclitaxel comme traitement de première intention pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé métastatique ou récidivant (résumé 1011)<sup>1</sup>**

Le paclitaxel est l'une des chimiothérapies les plus souvent utilisées dans le cancer du sein, d'où l'importance d'évaluer Tykerb en association avec ce traitement.

Cet essai prospectif de grande envergure, multicentrique et à répartition aléatoire a été réalisé auprès de 580 patientes qui, soit avaient le statut HER2 négatif, soit n'avaient pas passé le test de détermination du statut HER2, et qui n'avaient pas été préalablement traitées par le trastuzumab. Si le traitement d'association n'a pas entraîné d'avantages additionnels chez les patientes ayant un cancer HER2 négatif, une analyse de 91 patientes, dont le cancer s'est plus tard révélé être HER2 positif, a par contre démontré que l'association Tykerb-paclitaxel augmentait la survie sans progression dans cette sous-population.

Les résultats obtenus avec l'association Tykerb-paclitaxel ( $n = 52$ ) sont mis en parallèle avec ceux obtenus avec le paclitaxel seul ( $n = 39$ ) chez des patientes atteintes d'un cancer HER2 positif :

- La médiane de survie sans progression était de 7,9 mois par rapport à 5,2 mois pour le paclitaxel seul ( $p = 0,007$ ).
- La durée médiane de la réponse était de 7,4 mois par rapport à 5,5 mois pour le paclitaxel seul.

- Une réponse complète ou partielle est survenue chez 60 % des patientes par rapport à 36 % pour le paclitaxel seul ( $p = 0,027$ ).
- Une tendance vers une amélioration de la survie globale se dessinait après que 39 décès eurent été signalés. Les données actuellement disponibles indiquent une survie médiane de 24 mois pour le traitement d'association par rapport à 19 mois pour le paclitaxel seul ( $p = 0,160$ ) mais les données sont encore fragmentaires.

Dans cette étude comparant l'association Tykerb-paclitaxel au paclitaxel seul comme traitement de première intention chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique nouvellement diagnostiqué et non prétraité par le trastuzumab, il ressort que, dans le sous-groupe ayant un statut HER2 positif, le traitement d'association améliore significativement la survie sans progression comparativement à la chimiothérapie seule.

« Ces résultats pourraient influencer directement la pratique clinique et avoir un intérêt pour les patientes dans le contexte d'un traitement de première intention », déclare le D<sup>r</sup> Angelo Di Leo, directeur de l'unité d'oncologie médicale, Hôpital de Prato (Italie) et chercheur principal de cet essai. « La combinaison Tykerb-paclitaxel est sans contredit un pas dans la bonne direction d'autant plus que la tendance actuelle en oncologie est de trouver des thérapies d'association afin d'individualiser le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein. »

Les effets indésirables les plus courants comprenaient l'éruption cutanée, la diarrhée, la nausée, les vomissements, la neutropénie et la mucosite. L'ajout de Tykerb au paclitaxel a augmenté la fréquence de la diarrhée et de l'éruption cutanée. Les décès dus à des effets indésirables graves étaient plus fréquents dans le groupe recevant le traitement d'association (2,7 % vs 0,6 %).

Plusieurs autres essais de phase III combinant Tykerb à des taxanes sont actuellement menés auprès de patients atteints d'un cancer HER2 positif.

### **Activité de Tykerb dans les métastases cérébrales associées au cancer du sein (résumé 1012 et 1035)<sup>2</sup>**

Le tiers des femmes présentant un cancer du sein métastatique HER2 positif développe des métastases du système nerveux central (SNC) ou des métastases cérébrales<sup>3</sup>. Devant les options thérapeutiques limitées, force est d'admettre qu'il reste encore beaucoup à faire dans la recherche sur les métastases cérébrales. Une fois que la maladie atteint ce stade, le pronostic global est sombre, le taux de survie un an après le diagnostic étant estimé en moyenne à environ 20 %.<sup>4</sup>

Les résultats de cette étude<sup>2</sup> de phase II, multicentrique, actuellement en cours, indiquent que Tykerb a une activité clinique chez les patientes lourdement prétraitées ayant des métastases du SNC secondaires à un cancer du sein HER2 positif. Les patientes ( $n = 241$ ) admises à cette étude présentaient des lésions cérébrales évolutives attestées par imagerie, après un traitement par le trastuzumab et une radiothérapie crânienne. Les résultats d'une évaluation radiographique indépendante révèlent que 19 patientes (7 %) traitées par Tykerb en monothérapie ont présenté une réponse partielle, définie comme une réduction  $\geq 50$  % du volume des lésions cérébrales sans progression de la tumeur à l'extérieur du cerveau, sans augmentation des besoins en stéroïdes ni aggravation des symptômes neurologiques. Quarante-six patientes (19 %) ont obtenu une réduction  $\geq 20$  % du volume des lésions cérébrales.

Par ailleurs, la maladie est demeurée stable pendant au moins 8 semaines chez 102 autres patientes (42 %) selon les critères combinés de réponse définis dans le protocole. Il n'y a eu aucune progression de la maladie chez 22 % des patientes dans les six premiers mois de la monothérapie par Tykerb.<sup>2</sup>

Une analyse exploratoire menée dans le cadre d'une étude antérieure de phase III avait révélé qu'un nombre moindre de patientes sous Tykerb et capécitabine avait développé des métastases cérébrales comparativement aux patientes ayant pris de la capécitabine seule.<sup>6</sup> C'est pourquoi, cette étude de phase II, présentée au congrès de l'ASCO, a été amendée pour permettre aux patientes dont la maladie avait progressé dans le cerveau et/ou le SNC et qui recevaient Tykerb en monothérapie de recevoir la combinaison Tykerb-capécitabine. Chez les patientes ( $n = 40$ ) traitées par Tykerb en association avec la capécitabine, 8 (20 %) ont obtenu une réduction  $\geq 50$  % du volume des métastases cérébrales, et 16 (40 %) une réduction  $\geq 20$  %<sup>2</sup>.

« Il est impératif d'avoir des options efficaces pour prévenir et traiter les métastases cérébrales secondaires à un cancer du sein, car il n'existe actuellement aucun traitement systémique approuvé pour ces patientes. Ces données laissent croire que Tykerb pourrait traverser une barrière hémato-encéphalique altérée et que Tykerb pourrait avoir une activité sur le SNC », souligne Nancy U. Lin, M.D., Harvard Medical School (Boston, Massachusetts) et chercheuse principale pour cette étude. « Tykerb apporte une lueur d'espoir dans le traitement des métastases cérébrales. »

Les effets indésirables les plus courants comprenaient la diarrhée (13 %, de grades 3 et 4), l'éruption cutanée (3 %, de grades 3 et 4), la nausée (3 %, de grade 3), les vomissements (4 %, de grade 3), la fatigue (3 %, de grade 3) et l'anorexie (1 %, de grade 3).<sup>2</sup>

Par ailleurs, des données à jour sur les métastases cérébrales (résumé 1035) ont été produites à partir d'une analyse rétrospective, non planifiée, d'une sous-population de l'étude de base comparant l'association Tykerb-capécitabine à la capécitabine seule chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 positif, après exposition au trastuzumab. Ces données montrent une réduction du nombre de patientes ayant développé des métastases du SNC comme premier site de rechute (4 vs 13 patientes,  $p = 0,0445$ ).<sup>5</sup> Les données originales ont été présentées au congrès de 2006 de l'ASCO.

### **À propos de Tykerb**

Tykerb est un médicament expérimental qui appartient à une classe de traitements anticancéreux appelée thérapies ciblées. Ces thérapies visent à perturber des processus cellulaires ou des mécanismes pathologiques précis fréquents dans le cancer.

Une étude de base de phase III a démontré que Tykerb en association avec Xeloda a presque doublé le délai avant la progression (8,4 mois vs 4,4 mois avec la capécitabine seule) chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 positif dont la maladie avait évolué malgré un traitement préalable comprenant l'anthracycline, un taxane et le trastuzumab. Les effets indésirables les plus fréquents pendant le traitement par Tykerb et la capécitabine étaient la diarrhée, le syndrome main-pied, la nausée, l'éruption cutanée, les vomissements et la fatigue.<sup>6</sup>

Dans le cadre d'un vaste programme d'essais cliniques, GSK étudie activement l'utilisation de Tykerb dans d'autres formes de cancer du sein et pour d'autres cancers afin de mieux définir les populations de patients pouvant répondre au traitement. L'étude phare TEACH (**Tykerb Evaluation After Chemotherapy**), une étude de phase III, compte maintenant plus de 1000 patientes. L'étude TEACH vise à évaluer si Tykerb, en situation adjuvante, améliore la survie sans maladie des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif à un stade précoce, y compris celles présentant un envahissement ganglionnaire positif et négatif.<sup>7</sup>

## À propos de GlaxoSmithKline

À titre de géant mondial voué à la recherche dans le domaine des médicaments et des soins de santé, 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. GSK a consacré, en 2006 seulement, plus de 176 millions de dollars à la recherche-développement, ce qui en fait l'une des 15 entreprises qui investissent le plus à ce chapitre au Canada. GSK a par ailleurs été désignée Société généreuse par le programme Imagine du Centre canadien de philanthropie, et elle se classe régulièrement parmi les 50 meilleurs employeurs du Canada. Pour de plus amples renseignements sur la société, visitez le site : [www.gsk.ca](http://www.gsk.ca).

- 30 -

### Notes à l'intention des rédacteurs :

Tykerb<sup>MC</sup> est une marque de commerce de GlaxoSmithKline.

Herceptin<sup>®</sup> est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.

Taxol<sup>®</sup> est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb.

Taxotere<sup>®</sup> est une marque déposée de sanofi-aventis Canada Inc.

### Pour un complément d'information, veuillez communiquer avec :

Environics Communications Inc.  
Yvon Desautels et Simon Falardeau  
(514) 830-1187  
[ydesautels@capital-image.com](mailto:ydesautels@capital-image.com)  
[sfalardeau@capital-image.com](mailto:sfalardeau@capital-image.com)

Communications  
GlaxoSmithKline Inc.  
514-956-3121

### Références

<sup>1</sup> Résumé 1011 - Lapatinib with paclitaxel versus paclitaxel as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer: a phase III randomized, double-blind study in 580 patients.

<sup>2</sup> Lin *et al.* Résumé 1012 – EGF105084, a Phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H)-based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). Présenté au congrès annuel de 2007 de l'American Society of Clinical Oncology.

<sup>3</sup> Lin *et al.* Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. Présenté au congrès annuel de 2006 de l'American Society of Clinical Oncology.

<sup>4</sup> Weil *et al.* Breast Cancer Metastasis to the Central Nervous System. *American Journal of Pathology*. 2005;167:913-920.

<sup>5</sup> Geyer *et al.* Résumé 1035 – Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data. Presented at the 2007 American Society of Clinical Oncology annual meeting.

<sup>6</sup> Geyer *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.

<sup>7</sup> Tykerb Evaluation after Chemotherapy (TEACH): Lapatinib versus placebo in women with early-stage breast cancer <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00374322?order=4>. Consulté en mai 2007.