

À propos des auteurs



Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Le Dr Pooya Dibajnia est chercheur en oncologie génito-urinaire au *Juravinski Cancer Centre* de l'Université McMaster, à Hamilton (Ontario). Il a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Toronto, a fait sa résidence en médecine interne à l'Université de l'École de médecine du Nord de l'Ontario (EMNO) et sa résidence en oncologie médicale à l'Université McMaster. Ses intérêts cliniques portent sur le cancer du rein et le carcinome urothélial. Ses recherches se concentrent sur les données issues du monde réel et il a récemment présenté ses travaux lors de la conférence de l'ASCO 2024.

Affiliations de l'auteur : Juravinski Cancer Centre, Université McMaster, Hamilton (Ontario)



Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Le Dr Lalani est professeur agrégé à l'Université McMaster et oncologue médical au *Juravinski Cancer Centre* (JCC). Il préside l'équipe du site des cancers génito-urinaires (GU) au JCC. Ses intérêts académiques comprennent la conception d'essais cliniques et le travail translationnel sur les tumeurs génito-urinaires. Il est chercheur scientifique à l'*Escarment Cancer Research Institute* et membre associé du *Centre for Discovery in Cancer Research* de l'Université McMaster. Il est également coanimateur du balado « The View on GU ». En 2022, le Dr Aly-Khan a reçu le prix *Elizabeth Eisenhower Early Drug Development Young Investigator Award* décerné par le Groupe canadien d'essais sur le cancer (CCTG) et, en 2023, le prix « Étoile montante » décerné par l'Association canadienne des oncologues médicaux (ACOM).

Affiliations de l'auteur : Juravinski Cancer Centre, Université McMaster, Hamilton (Ontario)

Les conjugués anticorps-médicaments dans la prise en charge du carcinome urothélial avancé

Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC
Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Introduction

La pierre angulaire du traitement du carcinome urothélial avancé (CUa) a consisté, pendant des décennies, à utiliser des protocoles de chimiothérapie à base de platine, tels que le GC (gemcitabine avec cisplatine/carboplatine) ou le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine)¹. Par la suite, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) ont été intégrés au standard de soins, d'abord en monothérapie lors de la rechute, et plus récemment, en tant que traitement d'entretien après la chimiothérapie de première intention²⁻⁵. Puis récemment, le développement des conjugués anticorps-médicaments (CAM) a bouleversé le paysage thérapeutique du CUa.

Les CAM sont conçus pour agir comme un « missile de précision » biologique, dans le but de délivrer sa charge cytotoxique à la cellule cancéreuse cible tout en restant stable dans la circulation et en minimisant la toxicité hors cible. L'enfortumab védotine a été le premier à démontrer son efficacité dans le carcinome urothélial (CU), d'abord en monothérapie, puis en association avec un IPCI, surpassant ainsi le standard de chimiothérapie de première ligne, en vigueur depuis des décennies⁶. Cette revue a pour but de discuter de l'évolution du domaine des CAM dans le CUa, en soulignant les principales cibles, les données cliniques, les toxicités et les opportunités à venir.

L'ABC des CAM

Un CAM est composé de trois éléments principaux : A) un anticorps ayant une cible spécifique, B) une charge utile cytotoxique, et

C) un segment de liaison qui conjugue les deux. La cible de l'anticorps détermine sa spécificité tissulaire. Idéalement, la cible est un antigène exprimé de manière préférentielle dans les tissus tumoraux et de manière minimale dans les tissus non malins afin de réduire les effets secondaires hors cible⁹. De plus, l'anticorps doit avoir une faible immunogénicité pour éviter la neutralisation ou les réactions d'hypersensibilité du système immunitaire de l'hôte¹⁰. Dans le contexte du CU, la recherche sur les CAM s'est concentrée jusqu'à présent sur le ciblage de trois protéines de surface cellulaire fortement exprimées : la nectine-4, l'antigène de surface des cellules du trophoblaste-2 (*trophoblast cell surface antigen-2* ([trop-2]) et la famille des récepteurs ErbB (Figure 1).

Les charges cytotoxiques actuellement employées dans le CU sont classées en agents perturbant les microtubules (p. ex. les auristatines) et en inhibiteurs de la topoisomérase (p. ex. le déruxtécane, le SN-38). Ces agents ne conviennent généralement pas à une administration directe en raison de leur forte puissance. Par contre, lorsqu'ils sont conjugués à des anticorps, ils peuvent être administrés par voie systémique avec une toxicité réduite. Le *rapport médicament : anticorps* (DAR) est le nombre de molécules cytotoxiques liées à chaque anticorps. Des rapports DAR plus élevés peuvent accroître l'efficacité des CAM.

Les segments de liaison maintiennent la stabilité des CAM dans la circulation systémique et contrôlent la libération de la charge cytotoxique aux cellules cibles. Les segments de liaison clivables facilitent la libération de la charge utile par une dégradation enzymatique ou par le pH, ce qui permet de délivrer la charge utile non seulement aux cellules cibles mais aussi dans le

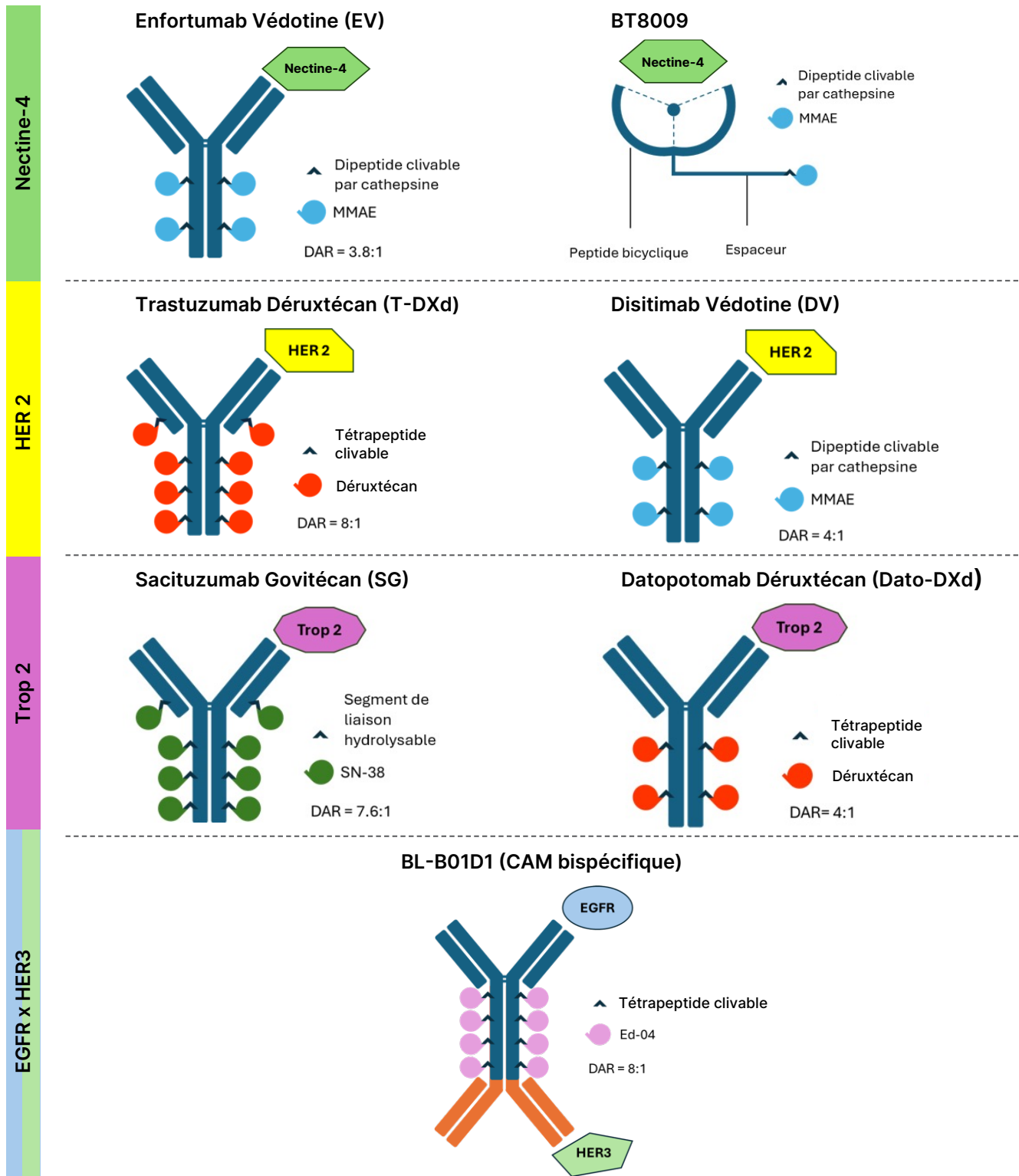


Figure 1. Structures des conjugués anticorps-médicaments (CAM) et d'un conjugué de toxine bicyclique (BTC) utilisés dans le traitement du cancer urothélial avancé. Chaque CAM se compose d'un anticorps spécifique à la cible, d'un segment de liaison et d'une charge utile cytotoxique. Un BTC utilise une petite molécule de peptide bicyclique (0,9 kD) ayant une forte affinité pour la cible à la place d'un anticorps.; avec l'aimable autorisation de Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC, Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Abbréviations : DAR: rapport médicament-anticorps; MMAE : monométhylauristatine E; EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique; HER2 : récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain; HER3 : récepteur de type 3 du facteur de croissance épidermique humain.

microenvironnement tumoral, ce que l'on appelle l'effet de proximité « bystander ». Si l'effet de proximité peut être bénéfique pour la thérapie, les segments de liaison clivables comportent aussi le risque d'une libération prématurée de la charge utile et d'une toxicité systémique potentielle. En revanche, les CAM dotés de segments de liaison non clivables libèrent leur charge utile lorsque le CAM est internalisé et dégradé à l'intérieur de la cellule cible, ce qui peut réduire la toxicité systémique. Cela a aussi pour effet d'augmenter la demi-vie du CAM, pouvant entraîner des toxicités différées distinctes. On constate par conséquent que l'ingénierie des segments de liaison joue un rôle essentiel dans l'équilibre entre la toxicité et l'efficacité¹¹.

Les CAM selon la cible

Nectine-4

La nectine-4 est une molécule d'adhésion cellulaire transmembranaire exprimée faiblement dans les tissus sains des voies aérodigestives, de la peau et du placenta¹². Une expression aberrante a été observée dans plusieurs types de cancers, notamment au niveau de la vessie, du sein, du poumon, du pancréas et de l'ovaire, ce qui fait de la nectine-4 une cible idéale pour l'ingénierie des CAM dans le CUa¹³.

L'enfortumab védotine (EV) est le premier CAM qui cible contre la nectine-4. Il contient un agent antimitotique perturbant les microtubules, la monométhylauristatine E (MMAE), comme charge utile. Deux essais pivots de phase III ont permis d'établir le rôle de l'EV dans la prise en charge des patients atteints de CUa. L'essai EV-301 a comparé l'EV à la chimiothérapie chez des patients ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine et un IPCI. Le groupe EV a montré une amélioration de la survie médiane globale (SGm) de 12,9 mois contre 8,9 mois dans le groupe chimiothérapie (rapport de risques instantanés [RRI] = 0,70)^{7,14}. Le bénéfice de l'EV chez les patients non admissibles à un sel de platine après un traitement par IPCI a également été démontré dans le cadre de la phase II¹⁵. En première intention, l'essai EV-302 a mis en évidence l'efficacité de l'EV en association avec le pembrolizumab (inhibiteur de PD-1) par rapport à la chimiothérapie à base de platine. Cet essai, mené auprès de 886 patients, a montré une amélioration significative de la SGm avec 31,5 mois dans le groupe EV + pembrolizumab contre 16,1 mois dans le groupe chimiothérapie (RRI = 0,47).

Le taux de réponse globale (TRG) était de 67,7 % avec l'EV + pembrolizumab, comparativement à 44,4 % avec la chimiothérapie. Ces études ont mené à l'approbation de l'EV par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, par Santé Canada et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) (**Tableau 1**). L'utilisation de l'EV en première ligne et pour les lignes subséquentes est en voie d'être ajoutée aux les lignes directrices¹⁶.

Les cliniciens doivent être attentifs à plusieurs toxicités particulières associées à l'EV. Une neuropathie périphérique peut être causée par la MMAE, une charge utile neurotoxique. Elle est observée chez 30 à 40 % des patients lorsque l'EV est utilisé en monothérapie^{7,17,18} et chez un pourcentage potentiellement plus élevé lorsqu'il est associé au pembrolizumab⁸. La neuropathie sensorielle est le type le plus fréquemment rapporté, mais des neuropathies motrices ou autonomes sont aussi possibles. Une surveillance vigilante est essentielle chez les patients susceptibles de présenter une neuropathie subclinique (p. ex. diabète, âge avancé). Une neuropathie de grade élevé, observée chez 3 à 4 % des patients, peut nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Des toxicités dermatologiques peuvent également survenir chez 30 à 40 % des patients¹⁸. Le mécanisme présumé des toxicités dermatologiques est la liaison sur cible/hors tumeur de l'EV sur les tissus normaux qui expriment la nectine-4 (p. ex. l'épiderme, les follicules pileux). Ces effets peuvent se manifester sous diverses formes, notamment par une éruption maculopapulaire (typiquement dans les plis cutanés), une stomatite, une conjonctivite et une dermatite bulleuse¹⁹. En dernier lieu, une hyperglycémie est observée chez jusqu'à 10 % des patients, dont environ 6 % sont de grade 3 ou plus, ce qui nécessite une certaine prudence chez les patients diabétiques²⁰.

Des études sont en cours avec d'autres thérapies basées sur la nectine-4 et qui utilisent diverses combinaisons d'anticorps, de charges utiles et/ou de segments de liaison^{21,22}. Les conjugués de toxines bicycliques (BTC) constituent une nouvelle classe thérapeutique qui a évolué à partir des principes de la conception des CAM. Au lieu d'être composé d'un anticorps, les BTC utilisent une petite molécule, un peptide bicyclique, ayant une grande affinité pour la cible. L'avantage théorique des BTC est que leur petite taille permet une meilleure infiltration des tissus tumoraux et augmente la clairance systémique,

CAM	Cible	Charge cytotoxique	Phase	Étude et devis	Paramètre principal d'évaluation	Approbations
Enfortumab védotine	Nectine-4	MMAE	Phase III	EV 302 – 1L EV + Pembro p/r chimio	SGm : 31,5 mois c. 16,1 mois (RRI : 0,47; IC à 95 % : 0,38 à 0,58) SSPm : 12,5 mois c. 6,3 mois (RRI : 0,45; IC à 95 % : 0,38 à 0,54)	FDA Santé Canada EMA
BT8009 (BTC)	Nectine-4	MMAE	Phase II	EV 301 – 3L EV p/r chimio (après IPCI et chimio à base de platine)	SGm : 12,9 mois c. 8,9 mois (RRI : 0,70; IC à 95 % : 0,58 à 0,85)	
				EV 303 – EV périopératoire + Pembro c. chimio (Inadmissible au cisplatine)	En cours (NCT03924895)	
				EV 304 – EV périopératoire + Pembro c. chimio (admissible au cisplatine)	En cours (NCT04700124)	
				EV 201 – 2L EV post-ICI in platinum-ineligible	TRG = 52 %	
				Duravelo-2	En cours	
Trastuzumab déroxutécan	HER2	Dxd	Phase II	BT8009-100	TRG = 50 %	FDA (IHC3+)
				DESTINY-PanTumor02	TRG = 39,9 % (56,3 % pour IHC3+)	
Disitamab védotine	HER2	MMAE	Phase III	DV-001 – DV + pembro c. chimio	En cours	
			Phase II	RC48-C005 – 2L DV chez IHC 2+ ou 3+ RC48-C009 – 3L DV chez IHC 2+ ou 3+ RC48-C011 – 2L DV chez HER2 négatif	TRG = 51,2 % TRG = 46,9 % TRG = 26,3 %	
			Phase III	TROPICS-04	N'a pas atteint le paramètre principal de SG	
Sacituzumab govitécan	Trop-2	SN-38	Phase II	TROPHY-U-01 - Cohorte 1 – 3L SG après IPCI et chimio	TRG = 28 %	FDA
			Phase II	- Cohorte 1 – 2L SG après IPCI (inadmissible aux platines) - Cohort 3 – 2L SG + pembrolizumab après chimio	TRG = 32 % TRG = 41 %	
Datopotamab déroxutécan	Trop-2	Dxd	Phase II	TROPION-PanTumor03	En cours	
			Phase I	TROPION-PanTumor01	TRG = 27 %	
BL-B01D1	EGFR et HER3 (bispécifique)	Ed-04	Phase II	BL-B01D1-201	TRG = 41 %	

Tableau 1 . Les conjugués anticorps-médicaments dans le cancer urothélial avancé et métastatique utilisés en clinique ou sur le point de l'être, en date de septembre 2024; avec l'aimable autorisation de Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC, Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Abréviations : **BTC** : *bicycle toxin conjugate* (conjugué de toxines bicycliques); **Dxd** : déroxutécan; **EMA** : Agence européenne des médicaments; **EV** : enfortumab védotine; **FDA** : *Food and Administration*; **HER2** : *human epidermal growth factor receptor 2* (récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain); **HER3** : *human epidermal growth factor receptor 3* (récepteur de type 3 du facteur de croissance épidermique humain); **IC** : intervalle de confiance; **IHC** : immunohistochimie; **IPCI** : inhibiteur de point de contrôle immunitaire; **MMAE** : monométhylauristatine E; **Pembro** : pembrolizumab; **RRI** : rapport des risques instantanés; **SGm** : survie globale médiane; **SSPm** : survie sans progression médiane; **TRG** : taux de réponse globale; **Trop-2** : *trophoblast cell surface antigen -2*; **1L** : première ligne; **2L** : deuxième ligne; **3L** : troisième ligne.

ce qui améliorerait les résultats et réduirait les toxicités. Le BT8009 est un BTC ciblant la nectine-4 qui a démontré un TRG de 50 %²³ dans un essai de phase précoce et qui est présentement étudié dans l'essai de phase II/III Duravelo-2 dans le CUa (**Tableau 1**)²⁴.

Récepteurs de la famille ErbB

Les récepteurs de surface cellulaire de la famille ErbB sont fortement exprimés dans les carcinomes urothéliaux^{25,26} et sont impliqués dans l'oncogénèse. Le développement de CAM dans le CUa s'est jusqu'à présent concentré sur ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2) et ErbB3 (HER3). Le CAM ciblant HER2, le trastuzumab déruxécane (T-DXd), est déjà une thérapie établie dans le cancer du sein et fait l'objet d'études dans le CUa²⁷. Le T-DXd a été récemment approuvé par la FDA pour tous les types de tumeurs présentant une forte expression de HER2 par immunohistochimie (IHC 3+). T-DXd associe le trastuzumab (anticorps monoclonal ciblant HER2) au déruxécane, un inhibiteur de la topoisomérase I plus puissant que le SN-38 (métabolite actif de l'irinotécane) avec un rapport médicament : anticorps de 8 pour 1²⁸. DESTINY-PanTumour2 est un essai de phase II qui a évalué le T-DXd chez des patients atteints d'une variété de tumeurs exprimant HER2 après des lignes de traitement antérieures. Dans la cohorte CU (n = 41), un TRG de 39 % a été observé, avec une survie sans progression médiane (SSPm) de 7,0 mois et une SGM de 12,8 mois (**Tableau 1**). Il convient de noter que le sous-groupe IHC 3+ (n = 16) a présenté un TRG plus élevé de 56,3 %, une SSPm de 7,4 mois et une SGM de 13,4 mois. Sur le plan de la toxicité, le T-DXd comporte un risque unique de pneumonite et de pneumopathie interstitielle, observé chez 10,5 % de la population étudiée. Le T-DXd est prometteur dans le CUa exprimant fortement HER2. Des essais plus importants et des preuves du monde réel sont nécessaires pour mieux comprendre la sécurité et l'efficacité de cet agent.

Le disitumab védotine (DV) est un nouvel anticorps monoclonal ciblant HER2 conjugué à l'agent antiméiotique perturbant les microtubules, le MMAE, par un segment de liaison clivable²⁷. Deux essais de phase II ont évalué son efficacité chez des patients atteints de CUa prétraités et présentant une expression HER2 IHC 2+ ou 3+ (**Tableau 1**)^{29,30}. Il faut noter que ces essais ont été menés en Asie, où l'incidence de CU des voies supérieures approchait près de 50 % de la

population étudiée. Dans l'analyse combinée (n = 107), le TRG était de 50,5 %, la SSPm de 5,9 mois et la SGM de 14,2 mois. Une analyse de sous-groupe a montré un taux de réponse plus élevé chez les patients présentant une IHC 2+ et une hybridation in situ en fluorescence (FISH) positive, ou une IHC 3+ (TRG = 62,2 %). Les toxicités les plus fréquemment observées comprenaient la neuropathie périphérique (68,2 %), la neutropénie (50,5 %) et l'élévation des enzymes hépatiques (42,1 %). Comme pour l'EV, l'incidence élevée de la neuropathie périphérique est attribuable à sa charge cytotoxique, la MMAE. Le DV bénéficie actuellement de la désignation de thérapie révolutionnaire (*Breakthrough Therapy*) de la FDA. L'essai mondial de phase III DV-001 vise à étudier l'association du DV et du pembrolizumab chez des patients n'ayant jamais été traités et présentant une forte expression de HER2, en comparaison avec une chimiothérapie de première ligne³¹.

L'émergence des CAM utilisant des anticorps bispécifiques pour cibler deux récepteurs ErbB est une nouvelle approche qui vise à améliorer l'efficacité des CAM. Le BL-B01D1 est un CAM bispécifique ciblant l'EGFR et le HER3, et il est le premier de sa classe. Il contient un anticorps monoclonal anti-EGFR fusionné à deux fragments variables à chaîne unique anti-HER3, qui est lié à l'inhibiteur de topoisomérase Ed-04 à l'aide d'un segment de liaison cathepsine clivable à base de tétrapeptides (**Figure 1**)³². Cette molécule a été évaluée dans un essai de phase II impliquant des patients précédemment traités. Un TRG de 75,0 % a été observé dans la cohorte de patients ayant déjà reçu une ligne de traitement (n = 12), et un TRG de 40,7 % chez les patients ayant déjà reçu deux lignes de traitement ou plus (n = 27)³³. L'analyse des biomarqueurs de cette étude a notamment démontré une bonne activité clinique, quel que soit le niveau d'expression IHC de l'EGFR/HER3. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'anémie (82 %), la thrombocytopénie (62 %), la neutropénie (56 %), l'anorexie (47 %) et les nausées (44 %). Ce CAM bispécifique, premier de sa classe, est prometteur pour un éventail d'expressions d'EGFR/HER3 et nécessite une évaluation plus poussée au sein d'une population plus large.

Trop-2

La Trop-2 est une glycoprotéine de surface cellulaire impliquée dans les voies de signalisation de la prolifération, de la migration et de l'invasion

cellulaire. Elle est fortement exprimée dans de nombreux carcinomes épithéliaux, notamment dans le CU³⁴.

Le sacituzumab govitécan (SG) incorpore l'inhibiteur de la topoisomérase I, le SN-38, comme charge cytotoxique et un segment de liaison hydrolysable en fonction du pH³⁵. Dans le CUa, le SG a d'abord obtenu une approbation accélérée de la FDA après que les résultats d'un essai de phase II chez des patients prétraités par IPCI et chimiothérapie aient démontré un TRG de 28 % et une SGM de 10,9 mois³⁶⁻³⁸. Le SG a également démontré son efficacité chez les patients non admissibles au cisplatine et précédemment traités par IPCI, avec un TRG de 32 % et une SGM de 13,5 mois (**Tableau 1**)³⁹. L'essai de confirmation de phase III TROPiCS-04 comparant le SG à une chimiothérapie en monothérapie dans une population prétraitée n'a cependant pas atteint son paramètre d'évaluation principal de survie globale (**Tableau 1**)⁴⁰. Au moment de la rédaction de cet article, le SG n'a pas reçu l'approbation de Santé Canada dans le CU. Des recherches sur l'utilisation du SG en association avec d'autres agents sont en cours (NCT03547973)⁴¹.

Le datopotomab déruxtécan (Dato-DXd) est un autre CAM ciblant trop-2 actuellement à l'étude. Il est composé de déruxtécan et d'un segment de liaison clivable à base de tétrapeptides qui est stable dans le plasma. Dans le cadre d'un essai de phase I pantumoral comprenant 18 patients atteints de CUa lourdement prétraités, le TRG a été de 27,8 %, un patient ayant obtenu une réponse complète (**Tableau 1**)⁴². Des essais de phase II sont en cours pour étudier le Dato-DXd en monothérapie et en association avec d'autres agents (NCT05489211)⁴³.

Ces études de phase précoce ont démontré que le SG et le Dato-DXd présentaient des toxicités comparables, largement attribuées à leurs charges utiles d'inhibiteurs de topoisomérase, notamment des cytopénies, des stomatites, des diarrhées et des neutropénies fébriles^{36,42}. Comme pour l'irinotécan, les patients présentant le polymorphisme *UGT1A1* semblent avoir une incidence plus élevée de neutropénie⁴⁴. De rares cas de pneumonite ont été rapportés avec les deux CAM^{38,42}. Des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux décrire la posologie optimale, la nécessité d'une médication prophylactique (p. ex. le facteur de stimulation des colonies de granulocytes [G-CSF]) et le rôle du test *UGT1A1* de routine pour atténuer les toxicités.

Orientations futures

Actuellement, l'EV est un standard de soins établi pour le traitement du CUa au Canada. Plus précisément, il est disponible après une chimiothérapie et un IPCI. Son approbation est attendue en association avec le pembrolizumab en tant que standard de première ligne. Il est possible d'améliorer encore les résultats en étudiant la réponse aux CAM dans différents sous-groupes de CU, en comprenant les mécanismes de résistance et en examinant la possibilité de combiner les CAM avec d'autres thérapies. La formation et l'expérience sont importantes avec l'utilisation des combinaisons d'agents afin de garantir une administration sécuritaire des traitements dans les milieux universitaires et communautaires, là où la plupart des soins en CU peuvent être prodigués.

Les variations histologiques et moléculaires du CU méritent d'être davantage étudiées afin d'identifier les réponses différentielles aux CAM. Historiquement, les variantes histologiques du CU telles que la différenciation sarcomatoïde et plasmacytoïde, ont été associées à de moins bons résultats. Pour l'EV, une analyse rétrospective de patients présentant des variantes histologiques (n = 164) a révélé un TRG de 35 à 56 % chez ceux qui présentaient des composantes variantes et urothéliales combinées. Ceci incluait les variantes épidermoïdes, micropapillaires, plasmacytoïdes, sarcomatoïdes, adénocarcinome, en forme de nids et à cellules lipidiques. La différenciation neuroendocrine/à petite cellule a cependant été associée avec un désastreux taux de réponse de 0 % à l'EV (n = 9)⁴⁵. Par ailleurs, les patients présentant des variantes histologiques pures (c'est-à-dire sans composante urothéliale) présentaient des taux de réponse nettement plus faibles. Des études prospectives sur les variantes histologiques sont présentement en cours avec l'EV (NCT05756569), et il est probable que pour certaines histologies (p. ex. neuroendocrine), la chimiothérapie puisse demeurer le traitement initial privilégié⁴⁶.

Il est extrêmement important de comprendre les mécanismes de résistance aux CAM dans le contexte de l'évolution des thérapies systémiques. Sur le plan cellulaire, la résistance aux CAM peut être due à une régulation négative de la cible à la surface des cellules (p. ex. la nectine-4)⁴⁷ ou à une résistance à la charge cytotoxique⁴⁸. Des essais sur la séquence des traitements ont démontré une efficacité limitée à utiliser des CAM en série malgré le fait qu'ils puissent avoir des cibles et

des charges cytotoxiques différentes. Lors d'un essai portant sur 82 patients lourdement prétraités dans lequel la séquence sacituzumab govitécan après EV a permis d'obtenir un TRG de 10 %⁴⁹. Étant donné que le SG et l'EV ont des charges cytotoxiques et des cibles différentes, cela suggère que d'autres mécanismes de résistance sont en jeu et qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Plusieurs études en cours examinent les combinaisons de deux CAM, ainsi que les CAM avec d'autres thérapies. L'essai de phase I DAD évalue actuellement l'association de SG et d'EV chez des patients précédemment traités par une chimiothérapie à base de platines et un IPCI, tandis que l'essai DAD-IO vise à évaluer le triplet composé du SG, de l'EV et du pembrolizumab en première ligne (NCT04724018)⁵⁰. D'autres essais de phase précoce évaluent l'association de l'EV avec l'erdafitinib (un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes [FGFR])⁵¹, le cabozantinib (un inhibiteur multicible de la tyrosine kinase)⁵² et l'évorpaccept (un inhibiteur du CD47)⁵³.

Conclusions

Les CAM ciblant la nectine-4, trop-2 et la famille ErbB révolutionnent le traitement du CUa. L'EV a montré une efficacité significative en première ligne et dans les lignes subséquentes et il devrait être considéré comme la norme de soins à l'échelle mondiale. Les CAM T-DXd et DV qui ciblent HER2 sont très prometteurs dans le sous-groupe de patients présentant une forte expression de HER2, et les résultats d'essais de plus grande envergure sont attendus. Les premières preuves de l'efficacité des CAM ciblant trop-2 sont en attente de résultats confirmés par des essais de phase III. Les anticorps bispécifiques constituent une étape de l'évolution de l'ingénierie des CAM et peuvent encore améliorer l'efficacité de cette classe thérapeutique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes de résistance aux CAM et explorer leur potentiel en combinaison avec d'autres thérapies, y compris d'autres CAM. Compte tenu des résultats prometteurs et des recherches en cours, on s'attend à ce que les CAM jouent à l'avenir un rôle significatif dans le traitement du CU à un stade plus précoce de la trajectoire de la maladie.

Auteur correspondant :

Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC
Courriel : lalania@hhsc.ca

Divulgations des liens financiers :

PD : Aucune.

AL : Subventions à l'institution/Soutien à la recherche : BMS (Inst), BioCanRx (Inst), Novartis (Inst), Roche (Inst), Ipsen (Inst), EMD Serono (Inst);

Honoraires : AbbVie, Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, EMD Serono, Ipsen, Janssen, McKesson, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, TerSera;

Soutien administratif : Membre du Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'Agence des médicaments du Canada (AMC) Member of CDA/CADTH pCODR Expert Review Committee (pERC)

Références :

1. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3068-77.
2. Cardenas L, Dibajnia P, Lalani AK. The emerging treatment landscape of advanced urothelial carcinoma. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2021;15(4):247-52.
3. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-26.
4. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-30.
5. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-89.
6. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):93.
7. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35.
8. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(10):875-88.
9. Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer

- therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(6):327-44.
10. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):93.
11. Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, Tolaney SM. Optimizing the safety of antibody-drug conjugates for patients with solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(8):558-76.
12. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. NECTIN4. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419.
13. Heath EI, Rosenberg JE. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2021;18(2):93-103.
14. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2023;34(11):1047-54.
15. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):872-82.
16. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Arnhem, The Netherlands.: European Association of Urology; 2024.
17. Shah Y, Sher AF, Wu S. Incidence and risk of peripheral sensory neuropathy with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):e16556-e.
18. Peng J, Hueniken K, Proulx-Rocray F, Alimohamed NS, Fallah-rad N, Kumar V, et al. Real-world evidence for enfortumab vedotin (EV) in metastatic urothelial carcinoma (mUC): a multi-centred observational study in a publicly funded Canadian system. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):e16566-e.
19. Lacouture ME, Patel AB, Rosenberg JE, O'Donnell PH. Management of Dermatologic Events Associated With the Nectin-4-directed Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin. *The Oncologist*. 2022;27(3):e223-e32.
20. Cheng R, Boparai M, Wu S. Increased risk of hyperglycemia in patients with advanced urothelial cancer treated with enfortumab vedotin: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):e15001-e.
21. Ye D-W, Zhang J, Yang H, Yang J, Zheng T, Sun H, et al. Clinical update related to the first-in-human trial of SYS6002 (CRB-701), a next-generation nectin-4 targeting antibody drug conjugate. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):3151-.
22. Rosenberg J, Sabatier R, Viceneux A, Rouge TdLM, Champiat S, Lebellec L, et al. Abstract CT084: A phase 1 study of LY4101174 (ETx-22), an antibody-drug conjugate targeting nectin-4, in patients with advanced or metastatic urothelial cancer and other solid tumors (trial in progress). *Cancer Research*. 2024;84(7_Supplement):CT084-CT.
23. Baldini C, Goldschmidt V, Brana I, Doger B, Italiano A, Cousin S, et al. BT8009-100: A phase I/II study of novel bicyclic peptide and MMAE conjugate BT8009 in patients (pts) with advanced malignancies associated with nectin-4 expression, including urothelial cancer (UC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6_suppl):498-.
24. Loriot Y, Siefker-Radtke AO, Friedlander TW, Necchi A, Wei AZ, Sridhar SS, et al. A phase 2/3 study of Bicycle toxin conjugate BT8009 targeting nectin-4 in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): Duravelo-2. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):TPS4619-TPS.
25. Chow NH, Chan SH, Tzai TS, Ho CL, Liu HS. Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*. 2001;7(7):1957-62.
26. Scherrer E, Kang A, Bloudek LM, Koshkin VS. HER2 expression in urothelial carcinoma, a systematic literature review. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
27. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
28. FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive solid tumors: US Food and Drug Administration; 2024 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-her2>].
29. Sheng X, Yan X, Wang L, Shi Y, Yao X, Luo H, et al. Open-label, Multicenter, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(1):43-51.
30. Sheng X, He Z, Han W, Zhou A-P, Luo H, Shi Y, et al. An open-label, single-arm, multicenter, phase II study of RC48-ADC to evaluate the efficacy and safety of subjects with HER2 overexpressing locally advanced or metastatic urothelial cancer (RC48-C009). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):4584-.
31. Galsky MD, Grande E, Necchi A, Koontz MZ, Iyer G, Campbell MT, et al. Phase 3 open-label, randomized, controlled study of disitamab vedotin with pembrolizumab versus chemotherapy in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that expresses HER2 (DV-001). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):TPS717-TPS.
32. Ma Y, Huang Y, Zhao Y, Zhao S, Xue J, Yang Y, et al. BL-B01D1, a first-in-class EGFR-HER3 bispecific antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic solid tumours: a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(7):901-11.
33. Ye D-W, Bian X, Yang T, Jiang S, Cao M, Xiao S, et al., editors. BL-B01D1, an EGFR x HER3 bispecific antibody-drug conjugate (ADC), in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC). *Ann Oncol*; 2024 13 Sep 2024.
34. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence

- of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget*. 2018;9(48).
35. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(16):1529-41.
 36. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Rezazadeh A, Loriot Y, Flechon A, et al. Updated outcomes in TROPY-U-01 cohort 1, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after platinum (PT)-based chemotherapy and a checkpoint inhibitor (CPI). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6_suppl):526-.
 37. FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan for advanced urothelial cancer: US Food and Drug Administration; 2021 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-advanced-urothelial-cancer>].
 38. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2474-85.
 39. Petrylak DP, Tagawa ST, Jain RK, Bupathi M, Balar AV, Rezazadeh A, et al. Primary analysis of TROPY-U-01 cohort 2, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in platinum (PT)-ineligible patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after prior checkpoint inhibitor (CPI) therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6_suppl):520-.
 40. Gilead Provides Update on Phase 3 TROPICS-04 Study: Gilead Sciences; 2024 [Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2024/5/gilead-provides-update-on-phase-3-tropics-04-study>].
 41. Grivas P, Pouessel D, Park CH, Barthelemy P, Bupathi M, Petrylak DP, et al. Sacituzumab Govitecan in Combination With Pembrolizumab for Patients With Metastatic Urothelial Cancer That Progressed After Platinum-Based Chemotherapy: TROPY-U-01 Cohort 3. *J Clin Oncol*. 2024;JCO2202835.
 42. Lisberg A, Drakaki A, Meric-Bernstam F, Alhalabi O, Kojima T, Kato M, et al. Datopotamab deruxtecan in locally advanced/metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):603-.
 43. Janjigian YY, Oaknin A, Lang JM, Ciombor KK, Ray-Coquard IL, Oza AM, et al. TROPION-PanTumor03: Phase 2, multicenter study of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) as monotherapy and in combination with anticancer agents in patients (pts) with advanced/metastatic solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):TPS3153-TPS.
 44. Loriot Y, Petrylak DP, Rezazadeh A, Flechon A, Jain RK, Gupta S, et al. Safety analysis by UGT1A1 status of TROPY-U-01 cohort 1, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) who progressed after platinum (PT)-based chemotherapy and a checkpoint inhibitor (CPI). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):4514-.
 45. Jindal T, Jiang CY, Alhalabi O, Nguyen CB, Nizam A, Basu A, et al. Outcomes with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial carcinoma and histology variants: Analysis of the UNITE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):652-.
 46. Nazha B, Brown JT, Liu Y, Kissick H, Carthon BC, Kucuk O, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in the treatment of locally advanced or metastatic bladder cancer of variant histology: A phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):TPS4615-TPS.
 47. Klümper N, Ralser DJ, Ellinger J, Roghmann F, Albrecht J, Below E, et al. Membranous NECTIN-4 Expression Frequently Decreases during Metastatic Spread of Urothelial Carcinoma and Is Associated with Enfortumab Vedotin Resistance. *Clin Cancer Res*. 2023;29(8):1496-505.
 48. Chang K, Lodha R, Delavan HM, Winebaum J, Porten SP, Feng FY, et al. Mechanisms and strategies to overcome resistance to enfortumab vedotin in bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):690-.
 49. Sternschuss M, Toubacaris N, Das JP, Powles T, Bajorin DF, Kotecha RR, et al. Clinical outcomes of sacituzumab govitecan (SG) after prior exposure to enfortumab vedotin (EV) in patients with metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):4581-.
 50. McGregor BA, Kwak L, Sonpavde GP, Berg SA, CHOUERI TK, Bellmunt J, et al. Sacituzumab govitecan (SG) plus enfortumab vedotin (EV) for metastatic urothelial carcinoma (mUC) treatment-experienced (DAD) and with pembrolizumab (P) in treatment naïve UC (DAD-IO). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):TPS4618-TPS.
 51. Jain RK, Heiligh J, Kim Y, Piekarz R, Pelosof LC, Yang Y, et al. Phase Ib trial of erdafitinib (E) combined with enfortumab vedotin (EV) following platinum and PD-1/L1 inhibitors for metastatic urothelial carcinoma (mUC) with FGFR2/3 genetic alterations (GAs). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):625-.
 52. Brown JT, Nazha B, Liu Y, Ranbhise S, Lozada K, Hartman C, et al. Interim analysis of a phase I/Ib study of enfortumab vedotin plus cabozantinib in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):609-.
 53. Funt SA, Grivas P, Gao X, Vaena DA, Zhang T, Milowsky MI, et al. Evorpacept plus enfortumab vedotin in patients (Pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Phase 1a dose escalation results. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):4575-.