

La place du ciblage thérapeutique

► Pour un laboratoire comme Amgen, l'identification de molécules apportant un bénéfice thérapeutique dans les cancers solides ou en hématologie est un enjeu majeur. C'est pourquoi depuis sa création, Amgen s'est engagé à donner la priorité aux recherches les plus innovantes et investit chaque année plus de 20 % de son chiffre d'affaires en Recherche et Développement. ◀

Vers un traitement individualisé du cancer colorectal

Un nouvel anti-EGFR ouvre la voie

Sylviane Olschwang

Les techniques d'ingénierie moléculaire et cellulaire ont permis l'explosion du nombre de thérapies ciblées actuellement en développement clinique. Ces thérapies nouvelles, spécifiques d'une cible donnée, ouvrent aujourd'hui des perspectives majeures dans l'amélioration du traitement des cancers. Elles sont issues, pour la plupart, des biotechnologies et représentent une classe de médicaments anticancéreux venant s'ajouter au trépied classique du traitement du cancer : Chirurgie, Radiothérapie, Chimiothérapie. À la différence de ces trois types de traitements, les thérapies ciblées ont la capacité d'agir presque exclusivement sur la cellule tumorale ou sur son environnement en épargnant les cellules saines. Les cibles potentielles de ce traitement sont pratiquement illimitées et vont de la membrane jusqu'au noyau de la cellule. D'une approche par organe, c'est donc aujourd'hui une approche par cible qui fait l'objet du plus grand nombre de recherches fondamentales et de développements cliniques.

De la cible cellulaire à l'approche individualisée par patient

Une corrélation entre la mutation de certains gènes dans les cellules tumorales et la résistance au traitement par une thérapeutique ciblée a été récemment mise en évidence par Amgen. Ainsi, chez certains patients, la mutation d'un gène codant pour une des étapes de la voie de transduction du signal EGF est un facteur hautement prédictif de non réponse. Ce gène dénommé KRAS est donc identifié comme responsable, s'il est muté, d'un échappement à la



D'après l'intervention de Christian Caillot, Vendredi 13 juin 2008, Théâtre du Golfe de La Ciotat, Réunion Cancéropôle PACA.

thérapeutique anti-EGFR chez certains patients. Il devient donc tout à fait important d'identifier pour chaque patient si la tumeur présente ou non cette mutation afin d'adapter la stratégie thérapeutique en conséquence.

Cette découverte majeure préfigure l'identification de nombreux autres gènes de résistance (ou de sensibilité) à chacune des thérapies ciblées. Cette véritable « carte d'identité » tumorale ouvre ainsi la voie à des traitements de plus en plus individualisés.

La mise à disposition des patients d'un anticorps monoclonal anti-EGFR 100 % humain dans le traitement du cancer colorectal métastatique

Amgen dispose de la technologie XenoMouse® qui permet de produire des anticorps monoclonaux totalement humains grâce à la création de lignée de souris transgéniques. Vectibix® (panitumumab) est le premier anticorps monoclonal anti-EGFR 100 % humain en oncologie



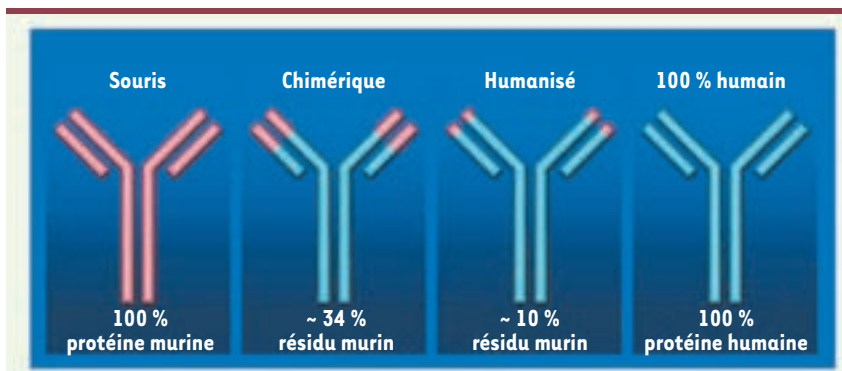


Figure 1. Anticorps monoclonaux : de la protéine murine à la protéine humaine.

digestive. Aboutissement d'une véritable dynamique de progrès, l'absence totale de protéine « souris » a permis d'observer de rares réactions sévères à la perfusion (0,02 % grade 3 ; 0 % grade 4), offrant ainsi une nouvelle opportunité thérapeutique dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Approuvé par la Commission Européenne, Vectibix® a obtenu une autorisation de mise sur le marché en décembre 2007 et est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant l'EGFR et présentant le gène *KRAS* non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. Ainsi, chez les patients *KRAS* non muté atteints de CCRm en échec des chimiothérapies standards, Vectibix® associé aux soins palliatifs a réduit le risque de progression ou de décès de 51 % et a permis de doubler la médiane de survie sans progression (SSP) qui est passée de 8 à 16 semaines, comparativement aux soins palliatifs seuls (SP)¹.

Vers un traitement individualisé du cancer colorectal

Vectibix® constitue une nouvelle alternative thérapeutique pour les 18 000 nouveaux patients² atteints de CCRm chaque année en France. Faiblement immunogène, son administration est facilitée

¹ Source : RCP Vectibix®.

² Source : dossier soumis à la transparence.

avec une posologie unique de 6 mg/kg toutes les 2 semaines, sans prémédication ni de dose de charge.

Parallèlement, le test *KRAS* représente un biomarqueur incontournable pour les cliniciens car il permet d'identifier les patients potentiellement répondeurs, ce qui représente un avantage majeur en termes de prise en charge en évitant de traiter inutilement des patients.

À l'heure actuelle, des essais cliniques sont en cours pour l'utilisation du panitumumab associé à un schéma

FOLFOX ou FOLFIRI en 1^{re} et 2^e lignes de traitements du cancer colorectal.

Toujours en complément d'un protocole de chimiothérapie, des essais sont également en cours dans le traitement des cancers métastatiques ou localement avancés de la tête et du cou.

Perspectives

Fort de cette dynamique, Amgen multiplie aujourd'hui les recherches sur d'autres cibles et d'autres pathologies cancéreuses afin de mettre au point de nouvelles thérapies ciblées. Le laboratoire projette notamment de développer des anticorps humains et des petites molécules pro-apoptotiques, des anti-angiogéniques, inhibiteurs de la croissance tumorale, des IGFR et un modulateur de l'activité des lymphocytes B. De plus, en fin d'année, les résultats de l'utilisation du Denosumab dans les métastases osseuses chez 15 000 patients permettront peut-être d'ajouter un second anticorps monoclonal 100 % humain à l'arsenal thérapeutique de l'oncologie. ♦

Towards an individualized treatment of the colorectal cancer: a new therapy against EGFR opens the way