

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tisotumab vedotin - un traitement efficace contre le cancer du col de l'utérus ?

Lermineau, Charlyn

Award date:
2022

Awarding institution:
Université de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Tisotumab Vedotin – un traitement efficace contre le cancer du col de l'utérus ?

Auteur : Lermineau Charlyn
Promoteur : Dr Luyckx Mathieu
Année académique 2021-2022
Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussignée, Lermineau Charlyn, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publié sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé : « *Tisotumab Vedotin – un traitement efficace contre le cancer du col de l'utérus ?* ».

Je suis consciente que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Namur, le 08/08/2022

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant la réalisation de ce mémoire :

Mon promoteur, le Docteur Luyckx, pour ses judicieux conseils, ses relectures multiples et son aide précieuse tout au long de la réalisation de ce mémoire. Le professionnalisme dont il a fait preuve dans son rôle de promoteur m'a permis d'aller au fond des choses et d'alimenter mes recherches.

Mes parents, pour le soutien constant et les encouragements qu'ils m'ont apportés durant tout mon parcours universitaire à l'UNamur.

Ma grand-mère, pour le temps passé à la relecture de ce mémoire, ainsi que son soutien tout au long de mes années d'étude.

Table des matières

Remerciements	3
1. Liste des abréviations	7
2. Méthodologie	8
3. Introduction	9
3.1. Col de l’utérus.....	10
3.2. Cancer du col de l’utérus.....	11
3.2.1. Généralité.....	11
3.2.2. Épidémiologie.....	11
3.2.3. Étiologie.....	12
3.2.4. Facteurs de risque et de protection.....	12
3.2.5. Diagnostic.....	14
3.2.6. Prise en charge.....	17
4. Tisotumab vedotin	23
4.1. Généralités.....	23
4.2. Définition et conception d’un ADC.....	23
4.3. Description du tisotumab vedotin.....	25
4.3.1. Historique.....	26
4.3.2. Mécanisme d’action.....	26
4.3.3. Pharmacocinétique.....	28
4.3.4. Pharmacodynamie.....	29
4.3.5. Populations particulières.....	29
4.3.6. Effets indésirables.....	30
4.3.7. Posologie et mode d’administration.....	33
4.3.8. Indication thérapeutique et essais en cours.....	33
5. Place du tisotumab vedotin	35
5.1. Études cliniques.....	35
5.1.1. Étude clinique 1 : NCT02001623, InnovaTV 201 (Hong et al. 2020).....	35
5.1.1.1. Méthode.....	35
5.1.1.2. Résultats.....	36
5.1.1.3. Discussion.....	37
5.1.1.4. Conclusion.....	37
5.1.2. Étude clinique 2 : NCT03438396, innovaTV 204 (Coleman et al. 2021).....	38
5.1.2.1. Méthode.....	38
5.1.2.2. Résultats.....	39
5.1.2.3. Discussion.....	40

5.1.2.4. Conclusion.....	41
5.1.3. Études en cours.....	42
5.2. Discussion.....	44
6. Conclusion.....	46
Bibliographie.....	47

1. Liste des abréviations

Classement par ordre alphabétique

3D	Trois dimensions
ADC	Conjugué anticorps-médicaments
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIS	Adénocarcinome <i>in situ</i>
ASC	Aire sous la courbe
ASC-US	Atypies cytologiques des cellules malpighiennes de signification indéterminée
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CEI	Comité d'examen indépendant
CI50	Concentration inhibitrice semi-maximale
CIN	Néoplasie cervicale intra-épithéliale
C_{max}	Concentration sanguine maximale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération internationale des gynécologues et obstétriciens
FT	Facteur tissulaire
GB	Globule blanc
GR	Globule rouge
HDR	Haut débit de dose
HLA	Human leukocyte antigen
HPV	Virus du papillome humain
IC	Intervalle de confiance
IMRT	Radiothérapie par modulation d'intensité
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LEEP	Procédure d'excision électrochirurgicale en boucle
MMAE	Monométhyl auristatine E
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAR-2	Récepteur activé par la protéase 2
PDR	Débit de dose pulsé
pH	Potentiel hydrogène
pRB	Protéine du rétinoblastome
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TEP	Tomographie par émission de positrons
TDM	Tomodensitométrie
TNM	Tumeur-adénopathies régionales-métastases à distance
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

2. Méthodologie

Plusieurs bases de données ont été utilisées afin de récolter les différentes informations nécessaires : *PubMed*, le *CBIP*, *TripDataBase* et les sites web *Drugbank* et *Clinicaltrials.gov*.

Pour la première partie du mémoire où l'appareil reproducteur féminin est abordé, l'Atlas d'anatomie humaine SOBOTTA 6^{ème} édition française – Tome Viscères – Partie Pelvis et Espace rétropéritonéal a été utilisé comme référence. En ce qui concerne la partie du travail traitant de la pathologie, les termes suivants ont été encodés dans les MeSH sur *PubMed* : « *cervical cancer* », « *treatment* », « *etiology* » et « *HPV* ». Les articles qui semblaient les plus pertinents et les plus récents ont été sélectionnés. Pour la partie épidémiologie, les sites *Sciensano* et *Belgian Cancer Registry* ont été sollicités.

Pour la deuxième partie du travail où le tisotumab vedotin est détaillé, le site web *Drugbank* a tout d'abord été consulté afin d'avoir une vision générale de la molécule. Pour la suite, *PubMed* a de nouveau été utilisé avec les MeSH suivants : « *tisotumab vedotin* », « *antibody-drug conjugate* », « *structure* », « *action mechanism* », « *cleavable and non-cleavable linker* » et « *side effects* ». De plus, *TripDataBase* a également été utilisé avec la recherche suivante « *tisotumab vedotin* ». À nouveau, seuls les articles les plus récents ont été sélectionnés.

Pour la troisième partie, le site *Clinicaltrials.gov* a été utilisé pour voir toutes les études cliniques passées et en cours sur le tisotumab vedotin.

3. Introduction

À l'heure actuelle, une personne sur quatre se verra diagnostiquer un cancer (« Le cancer en chiffres | Fondation contre le Cancer » 2022). Chaque cancer a ses spécificités propres : ils progressent à des vitesses différentes et réagissent à des traitements différents. Parmi ces cancers, il y a le cancer du col de l'utérus.

Le cancer du col de l'utérus survient dans plus de 99% des cas après l'exposition au virus papilloma humain (HPV) (Denny et al. 2015). Initialement, le cancer du col de l'utérus est très souvent asymptomatique avec parfois des douleurs pelviennes et saignements vaginaux irréguliers (plus souvent post-coïtaux). C'est à l'aide d'un frottis vaginal que le dépistage de lésion pré-cancéreuse se fait. De nombreux cancers pourraient être évités avec la vaccination contre l'HPV et un suivi régulier chez le gynécologue (Fowler, Maani, et Jack 2022).

Les traitements actuellement disponibles sont : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, et plus récemment les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Le choix s'établit en fonction du stade du cancer. Les stades précoces sont traités par chirurgie avec dans les formes à haut risque de récurrence, l'adjonction de radiothérapie. Les stades plus avancés sont traités par une association de radiothérapie et de chimiothérapie sensibilisante aux rayons et enfin les stades métastatiques sont traités par une combinaison de chimiothérapie et d'agents anti-angiogéniques (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002a).

Malheureusement, le pronostic des patientes métastatiques, soit d'emblée soit en récurrence, reste extrêmement sombre. C'est pourquoi de nouvelles molécules sont en cours d'études, et parmi celles-ci, certaines sont prometteuses, notamment le tisetumab vedotin. En effet, ce médicament présente une activité antitumorale cliniquement significative et durable chez les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique (Markham 2021).

D'autres stratégies ont également récemment montré un bénéfice pour ces patientes comme l'immunothérapie, et particulièrement les anti-PDL-1 (pembrolizumab) qui ont montré dans une publication récente un bénéfice en survie et en survie sans maladie chez des patientes en récurrences multi-traitées (Colombo et al. 2021).

Ce travail sera divisé en 3 grandes parties. La première partie introduira le cancer du col de l'utérus et les traitements standards actuels. La deuxième partie concernera le tisetumab vedotin, avec sa structure particulière et son mécanisme d'action. La troisième partie répondra à la question principale de ce mémoire.

3.1. Col de l'utérus

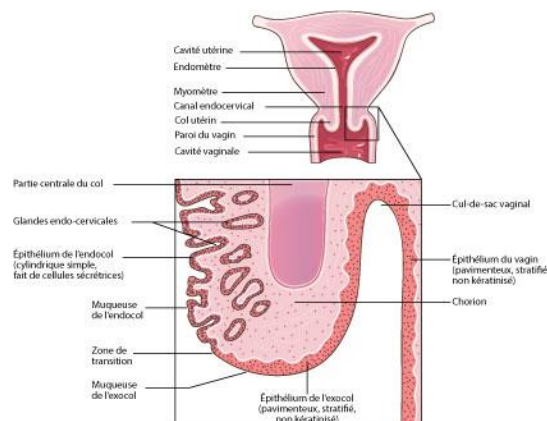
Le dictionnaire Larousse définit l'appareil génital féminin comme « *l'ensemble des organes de la femme assurant la fonction de reproduction* » (Larousse 2021). Cet appareil peut être vu sous forme de deux régions à part. Réuni au niveau de la vulve, le mont du pubis, les grandes lèvres, les petites lèvres, le clitoris, le vestibule du vagin et les glandes vestibulaires forment les organes génitaux externes, dévolus au rapport sexuel. Tandis que le vagin, l'utérus, la trompe utérine et les ovaires forment les organes génitaux internes, dévolus à la reproduction (F. Paulsen, J. Waschke 2015).

Si nous nous concentrons sur l'utérus, celui-ci est un organe creux ressemblant à une poire renversée qui sert de site de développement au fœtus pendant la grossesse. La paroi utérine est constituée de trois couches, qui sont en allant de l'intérieur vers l'extérieur, l'endomètre, le myomètre et le périmètre. Avec ces 8 centimètres de long, ces 5 centimètres de large et ces 2 à 3 centimètres d'épaisseur, l'utérus se compose d'un corps et d'un col (F. Paulsen, J. Waschke 2015).

Le col de l'utérus se situe dans la partie inférieure de l'utérus. Plus étroit que le corps, long de 2-3 centimètres et de forme cylindrique, il est composé de myomètre cervical et tapissé dans sa lumière par 2 épithéliums distincts (Collège Français des Pathologistes 2014) :

- 1) L'endocol à proximité du corps de l'utérus est composé d'un épithélium unistratifié glandulaire.
- 2) L'exocol à proximité du vagin est quant à lui composé d'un épithélium pluristratifié malpighien.
- 3) Entre ces deux parties, il y a une zone de jonction, qui est en continuelle transformation entre ces deux types d'épithélium, appelée métaplasie. C'est ici que prennent naissance les cancers du col de l'utérus.

Figure 1 : Anatomie et histologie du col de l'utérus (Collège Français des Pathologistes 2014)



3.2. Cancer du col de l'utérus

3.2.1. Généralité

Le cancer du col de l'utérus correspond à la présence de cellules malignes au sein du col de l'utérus. Il se développe lentement au fil du temps. Entre 2004 et 2019, une moyenne de 632,5 cancers du col de l'utérus a été détectée par an en Belgique, avec 30 à 40% des femmes atteintes qui en meurent, soit environ 200 décès par an (Belgian Cancer Registry 2018).

Presque tous les cancers se développent au niveau de l'épithélium. Selon le type d'épithélium, nous distinguons 2 types de cancer du col de l'utérus (E-cancer 2021) :

- Le carcinome épidermoïde se développe depuis l'épithélium pluristratifié malpighien. Il représente plus de 75% des cancers du col de l'utérus.
- L'adénocarcinome correspond à 25% des cas de cancers. Il se développe depuis l'épithélium glandulaire.

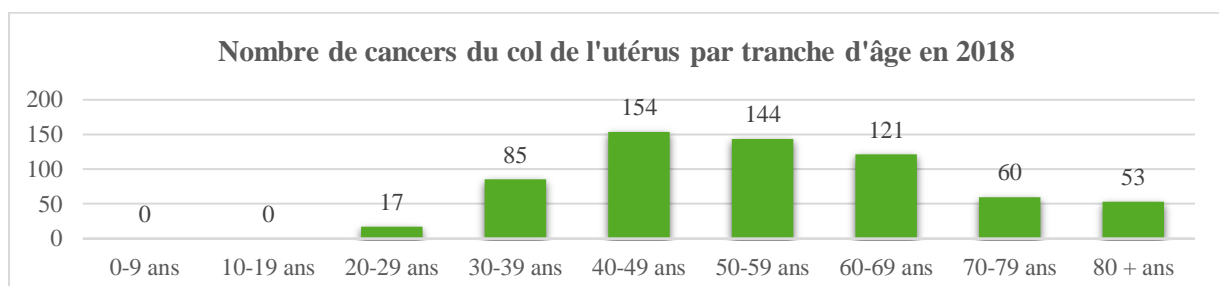
Il existe aussi exceptionnellement des cancers non HPV-dépendants, comme des cancers neuro-endocrines, des adénocarcinomes de type gastrique et d'autres formes rarissimes au pronostic extrêmement sombres. Enfin, d'autres formes de cancers dans le col de l'utérus, comme le sarcome, le mélanome ou le lymphome, existent, mais celles-ci sont bien plus rares (E-cancer 2021).

Nous nous concentrerons pour la suite de ce travail sur les cancers du col HPV-dépendants (carcinome épidermoïde et adénocarcinome), de loin les plus fréquents.

3.2.2. Épidémiologie

Les derniers chiffres enregistrés par le *Belgian Cancer Registry* en 2018 montrent que le cancer du col de l'utérus est le vingt-et-unième cancer le plus fréquent dans la population belge et le quatorzième cancer le plus fréquent pour les cancers féminins en Belgique. Pourtant, en considérant uniquement les jeunes femmes de 25 à 44 ans, *Sciensano* a indiqué que le cancer du col de l'utérus atteignait quand même la quatrième place (Belgian Cancer Registry 2018; Sciensano.be 2019).

Figure 2 : Histogramme représentant le nombre de cancers du col de l'utérus par tranche d'âge en 2018 en Belgique (Belgian Cancer Registry 2018)



3.2.3. Étiologie

Le cancer du col est causé par le virus HPV. Décrit pour la première fois en 1974, l'HPV est un virus sexuellement transmissible très fréquent, généralement acquis peu de temps après le début de l'activité sexuelle (Denny et al. 2015).

L'HPV est un virus à ADN double brin, ce qui le rend plus stable et moins susceptible à des mutations. Il en existe diverses souches, certaines oncogènes d'autres non. Les HPV génitaux sont donc classés en deux catégories en fonction de leurs risques à développer un cancer (Luria et Cardoza-Favarato 2021) :

- 1) Les HPV non-oncogènes ou « *low risk* », par exemple l'HPV-6 et l'HPV-11, ne peuvent pas entraîner le développement de pathologie néoplasique. En revanche, ils peuvent être responsables de lésions condylomateuses de la vulve et du vagin.
- 2) Les HPV oncogènes ou « *high risk* », par exemple l'HPV-16, l'HPV-18, l'HPV-31, l'HPV-33, l'HPV-45, l'HPV-52 et l'HPV-58, peuvent initier le processus d'oncogénèse. Il existe au total vingt-cinq souches dans cette catégorie. Attention, il est important de préciser que toutes les infections à HPV oncogènes n'évoluent pas vers un cancer (en réalité : moins de 1%) !

Les souches les plus susceptibles d'entraîner l'apparition d'un cancer du col de l'utérus sont l'HPV-16 et l'HPV-18. À eux seuls, elles sont responsables de 70% des cancers. Il faut également savoir qu'environ un quart des femmes est porteur de ce type d'HPV à l'âge de 20-25 ans, et la plupart sans le savoir, et qu'au total, on évalue que plus de 85% des femmes auront eu dans leur vie un contact avec un HPV (Denny et al. 2015).

La majorité des infections à HPV sont asymptomatiques et disparaissent spontanément en un ou deux ans souvent à la suite de l'activation du système immunitaire. Malheureusement, si le virus n'est pas éliminé, cette infection chronique peut conduire à des lésions qui peuvent alors dégénérer en cancer ; cependant, il existe un long délai entre l'apparition de l'infection et l'apparition du cancer. Le processus peut prendre entre 10 et 30 ans. Et, seul un tout petit pourcentage de patientes évoluera vers le cancer (< 1%). L'oncogénicité est en effet un processus long. Le cancer du col de l'utérus est donc une complication rare d'une infection fréquente (Fondation contre le Cancer 2021; Denny et al. 2015).

3.2.4. Facteurs de risque et de protection

3.2.4.1. Facteurs de risque

Avoir eu des relations sexuelles est une condition *sine qua non* pour rencontrer différents HPV. En effet, l'HPV se transmet par voie sexuelle (Fondation contre le Cancer 2021).

D'autres facteurs peuvent également intervenir (Sciensano.be 2019; Fondation contre le Cancer 2021; Denny et al. 2015; Bourgault Villada et al. 2010; Gunnell et al. 2006) :

- Une tolérance plus forte aux HPV : les personnes présentant un déficit au niveau des lymphocytes T, comme les patients immunodéprimés, seraient plus favorables à l'infection à l'HPV.
- Des milieux médicalement et socio-économiquement différents : plus la situation socio-économique du pays est bonne, plus le pays pratique un bon dépistage, et plus le nombre de cancers du col de l'utérus est alors faible. Le niveau socio-économique et le degré d'éducation au sein d'un pays influence aussi le recours au dépistage.
- Des cultures sexuelles variables : l'âge de la première relation sexuelle, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, les maladies sexuellement transmissibles, les grossesses multiples, de même que la contraception orale prolongée influenceraient l'incidence d'infections.
- Une co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : les femmes infectées par le VIH ont une prévalence plus élevée de l'infection par l'HPV et une prévalence plus élevée des précurseurs du cancer du col de l'utérus.
- L'immunosuppression : la prise d'immunosuppresseurs chez les femmes ayant reçu une greffe augmente le risque de cancer du col de l'utérus.
- La consommation de tabac : l'étude menée par Gunnell et ses collaborateurs en 2006 a démontré une influence du tabagisme sur la persistance d'une infection à HPV, probablement due à une diminution des défenses immunitaires locales.

3.2.4.2. *Facteurs de protection*

Il n'y a pas de réelle possibilité d'action sur les facteurs de risque. En effet, le port du préservatif ne diminue que très faiblement la transmission de l'HPV (Luria et Cardoza-Favarato 2021).

La vaccination est le moyen de prévention le plus efficace contre le cancer du col de l'utérus. Elle offre une protection proche de 100% de ne pas développer de lésions de types néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) 2+ liée aux HPV contenus dans le vaccin, pour autant que le vaccin ait été administré avant les premiers rapports sexuels (donc avant une infection potentielle à un HPV oncogène). Cependant, elle ne couvre pas toutes les souches d'HPV. Une étude menée par Kavanagh et ses collaborateurs en 2008 a ainsi montré une réduction importante des infections à HPV-16 et -18, ainsi qu'une protection croisée pour les infections à HPV-31, -33 et -45, après l'introduction d'un programme national de vaccination bivalent contre les HPV en Écosse. En revanche, aucune modification n'a su être montrée pour les HPV-

6 et -11 (Kavanagh et al. 2014). Une autre étude menée en Australie par Gertig et ses collaborateurs avait également montré que le taux de détection d'anomalies cervicales étaient significativement plus faibles chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non-vaccinées (Gertig et al. 2013). Cependant, il est important de souligner que les vaccins anti-HPV vont avoir un effet de groupe : plus il y a de personnes vaccinées, moins le virus se transmet dans la population générale et moins il y a de risque d'être infecté, même sans être vacciné. Néanmoins, cet effet de groupe ne se produit que si la proportion de population vaccinée atteint un certain seuil.

En complémentarité à la vaccination, un dépistage par frottis sera proposé par le gynécologue ou médecin généraliste tous les 3 ans pour toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans pour détecter précocement des lésions HPV induites (Fowler, Maani, et Jack 2022).

3.2.5. Diagnostic

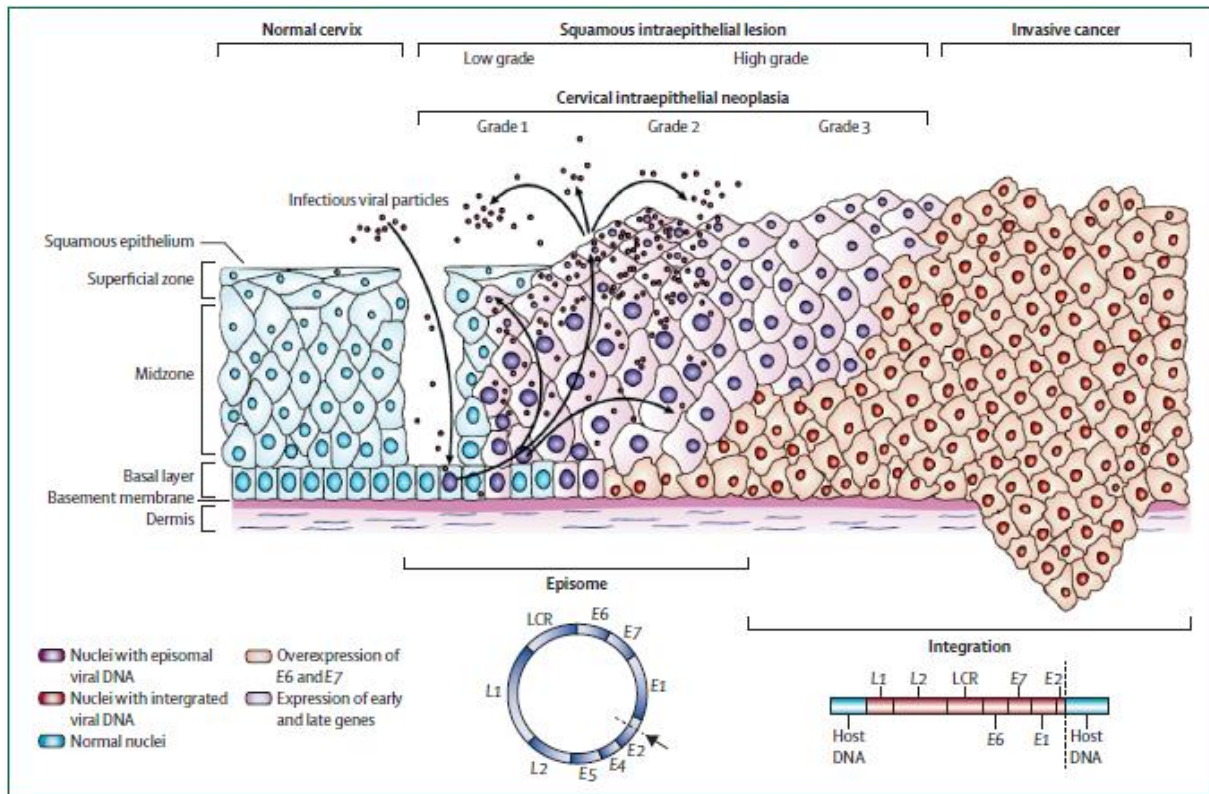
Un cancer du col de l'utérus peut être détecté lors d'un dépistage ou lors de l'apparition de symptômes. Bien que le cancer du col de l'utérus soit souvent asymptomatique, certains symptômes sont néanmoins évocateurs, mais non-spécifiques : les saignements post-coïtaux ou en dehors des menstruations, les douleurs lombaires ou lors des rapports sexuels, les pertes blanches atypiques, ... (Denny et al. 2015)

3.2.5.1. Lésions précancéreuses (*dysplasies cervicales*)

Des lésions précancéreuses peuvent être décelées précocement lors des dépistages. Les anomalies éventuellement détectées au niveau de l'épithélium glandulaire du col de l'utérus correspondent surtout à des adénocarcinomes *in situ* (AIS). Quant aux anomalies détectées au niveau de l'épithélium malpighien, elles sont réparties selon la classification de Bethesda ou CIN (Mello et Sundstrom 2022):

- Une dysplasie de bas grade, CIN 1, désigne une dysplasie limitée au tiers inférieur de l'épithélium.
- Une suspicion de dysplasie de haut grade, CIN 2 et 3, désigne respectivement une dysplasie limitée aux deux tiers de l'épithélium et à toute l'épaisseur de l'épithélium. La limite entre des lésions de grade 2 à 3 reste parfois difficile et est maintenant reclassée ensemble dans le groupe des dysplasies de haut grade.

Figure 3 : Différentes dysplasies cervicales (Schiffman et Solomon 2013)



Ces lésions peuvent régresser, persister ou progresser ou non vers une lésion plus sévère ou vers un cancer :

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	56%	/	> 12%

Tableau 1 : Probabilité de régression, de persistance et d'évolution des CIN (Ostör 1993)

3.2.5.2. Lésions cancéreuses

Les lésions cancéreuses peuvent au départ se limiter à l'épithélium, c'est-à-dire un cancer *in situ*. Une fois la membrane basale passée, nous parlons alors de cancer invasif. Ce dernier type est stadifié grâce à la classification de la Fédération internationale des gynécologues et obstétriciens (FIGO) (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002b) :

Stade I : le cancer est strictement limité au col de l'utérus	Stade IA : cancer invasif identifié uniquement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm	Stade IA1 : profondeur ≤ 3 mm, largeur ≤ 7 mm
		Stade IA2 : $3 \text{ mm} < \text{profondeur} \leq 5 \text{ mm}$, largeur ≤ 7 mm
	Stade IB : cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou en cancer microscopique de dimension supérieure	Stade IB1 : taille < 2 cm
		Stade IB2 : $2 \leq \text{taille} \leq 4$ cm
		Stade IB3 : taille ≥ 4 cm
	Stade II : le cancer s'est développé au-delà du col de l'utérus	Stade IIA : cancer atteint les deux tiers supérieurs du vagin
Stade IIA2 : taille ≥ 4 cm		
Stade III : le cancer s'étend à la paroi pelvienne	Stade IIB	Atteinte paramétriale évidente
	Stade IIIA	Atteinte vaginale jusqu'au 1/3 inférieur
	Stade IIIB	Fixation à la paroi pelvienne
	Stade IIIC	Stade IIIC1 : atteinte ganglionnaire pelvienne Stade IIIC2 : atteinte ganglionnaire lombo-aortique
Stade IV : le cancer s'étend au-delà du petit bassin ou envahit d'autres organes	Stade IVA	Organes voisins (vessie, rectum, ...).
	Stade IVB	Propagation au-delà du pelvis (poumons, os, foie, ...).

Tableau 2 : Classification FIGO (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002b)

3.2.6. Prise en charge

La prise en charge est fonction de différents éléments : le stade du cancer, le type de cancer du col de l'utérus, le désir de grossesse future et l'âge de la patiente (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002b). La figure 5 détaille les différentes options de traitement standard selon le stade du cancer.

3.2.6.1. *Traitement des lésions précancéreuses*

Pour les femmes atteintes d'un AIS, une conisation ou une hystérectomie est le plus souvent préconisée selon le désir futur de grossesse (Institut National du Cancer 2022b).

Plusieurs options sont possibles pour les lésions CIN 1 : la surveillance, la cryothérapie ou la conisation (uniquement chez les femmes âgées, dont la zone de jonction n'est plus visible et les anomalies cytologiques persistent). À l'heure actuelle, chez les femmes jeunes dont la surveillance colposcopique du col est fiable, la surveillance est clairement le traitement de choix des dysplasies de bas grade. Et en ce qui concerne les femmes atteintes de lésions CIN 2 ou CIN 3, elles sont systématiquement traitées. La conisation ou la cryothérapie sont alors les traitements de choix. Néanmoins, chez les femmes de moins de 30 ans qui sont compliantes, une surveillance peut également être proposée, d'autant plus si elles sont encore nulligestes (Zhao, Chen, et Zhao 2022; World Health Organization 2014).

3.2.6.1.1. Surveillance

Une lésion précancéreuse ne doit pas nécessairement toujours être traitée. En effet, il est possible de surveiller son évolution. Le plus souvent, elle guérit spontanément (Institut National du Cancer 2022b).

3.2.6.1.2. Cryothérapie

La cryothérapie réside en la destruction des cellules du col de l'utérus par le froid à l'aide d'un gaz comprimé réfrigérant, comme l'oxyde d'azote ou le gaz carbonique. En effet, l'exposition de cellules à -20°C pendant au moins 1 minute déclenche une cryonécrose. La cryothérapie se pratique au moyen d'une sonde cryogénique dont l'extrémité touche directement la lésion exocervicale (Binet Audrey 2015; J.W. Sellors et R. Sankaranarayanan 2003). L'intervention ne demande pas d'anesthésie locale. Néanmoins, certains critères d'éligibilité sont nécessaires pour la cryothérapie : la totalité de la lésion est visible, la jonction pavimento-cylindrique est visible et la lésion ne couvre pas plus de 75% de l'exocol. En effet, si la lésion s'étend au-delà, la femme n'est pas éligible à la cryothérapie (World Health Organization 2014).

3.2.6.1.3. Conisation

La conisation consiste à retirer par une intervention chirurgicale un morceau de tissu en forme de cône du col de l'utérus et du canal cervical. Elle peut se faire par une procédure d'excision électrochirurgicale en boucle (LEEP) ou par une chirurgie au laser. L'intervention s'effectue par les voies naturelles et peut se faire sous anesthésie locale, locorégionale ou générale. La conisation entraîne peu de douleurs post-opératoires. Cette technique est compatible avec des grossesses ultérieures, mais il est clairement démontré que le risque d'accouchement prématuré et/ou de menace d'accouchement prématuré est directement corrélé à la taille de la conisation et au nombre de ces dernières. Il ne faut donc pas poser trop vite ce geste, en particulier chez les patients jeunes (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002a).

3.2.6.2. Traitement des lésions cancéreuses

Pour les patientes atteintes d'un cancer d'un col de l'utérus, les guidelines recommandent une intervention chirurgicale pour les stades précoces (stade IA stade IB1, stade IB2 et stade IIA1). Après, la radiochimiothérapie concomitante est le traitement de choix des cancers plus avancés (stade IB3, stade IIA2, stade III et stade IVA). La chimiothérapie exclusive est par contre recommandée pour le stade IVB (Zhao, Chen, et Zhao 2022).

3.2.6.2.1. Chirurgie

Le traitement de référence des cancers diagnostiqués à un stade précoce est la chirurgie. Selon si la femme souhaite encore des enfants ou non, l'intervention peut être conservatrice de l'utérus ou non (KCE 2011). Plusieurs chirurgies sont dès lors possibles :

- **Trachélectomie**

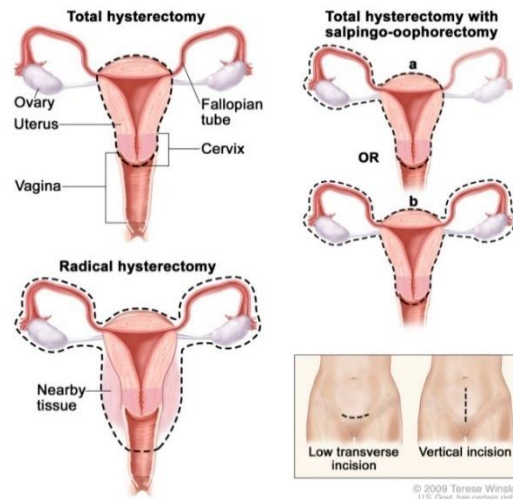
La trachélectomie est l'ablation chirurgicale du col de l'utérus uniquement. Nous parlons de trachélectomie élargie lorsque la partie supérieure du vagin, le paramètre et les ganglions lymphatiques sont également retirés. Elle est indiquée à partir du stade IA2 avec perméations lymphatiques (Lee 2022).

- **Hystérectomie**

L'hystérectomie simple désigne l'ablation chirurgicale de l'utérus. L'hystérectomie élargie ou Wertheim consiste quant à elle à l'excérèse de l'utérus, de la partie supérieure du vagin, des ganglions lymphatiques (lymphadénectomie), et du paramètre de l'utérus dans lequel passe les uretères, qui devront donc être isolés et éloignés pour pouvoir sectionner le paramètre, ce qui rend l'intervention délicate et à risque au niveau urinaire. De plus, le paramètre contient les plexus hypogastriques qui innervent entre autres la vessie et la partie supérieure du vagin, avec

dans les gestes de paramétrectomie trop larges des dysuries allant jusqu'à l'anurie et des troubles sexuels. Cette dernière est réalisée soit par voie abdominale via une incision horizontale ou verticale soit par laparoscopie via 4 à 5 incisions infracentimétriques au niveau du pubis et de l'ombilic (Cliniques Universitaires Saint-Luc 2022).

Figure 4 : Les différentes hystérectomies (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002b)



3.2.6.2.2. Radiochimiothérapie

La radiothérapie est un traitement qui entraîne la fragmentation de l'ADN des cellules cancéreuses en délivrant des rayonnements ionisants, ce qui induit une mort cellulaire. Elle altère également les cellules saines à proximité de la zone à traiter, c'est-à-dire au niveau du pelvis et la région lombo-aortique dans le cas du cancer du col de l'utérus, en fonction du champ d'irradiation, lui-même dépendant de l'extension de la maladie. Cela conduit à l'apparition d'effets indésirables : la fatigue, les troubles sexuels, l'infertilité, une inflammation vésicale et digestive potentielle, ... (Institut National du Cancer 2022a)

Il est rare de traiter un cancer du col de l'utérus avec de la radiothérapie uniquement. Le plus souvent, elle s'administre dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante. En effet, 5 essais randomisés de phase III (GOG-85, RTOG-9001, GOG-120, GOG-123 et SWOG-8797) ont montré un avantage de survie globale pour le traitement à base de cisplatine administré en même temps que la radiothérapie (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002a). La chimiothérapie a en fait pour but de rendre les cellules tumorales plus sensibles à la radiothérapie et a montré un bénéfice et une survie sans maladie chez les patients. Il n'est pas nécessaire de réaliser par après une chirurgie d'ablation car la maladie est complètement détruite par le traitement et cela rajouterait une morbidité importante de réaliser une chirurgie dans un terrain précédemment irradié (Institut National du Cancer 2022a).

▪ **Radiothérapie externe**

La radiothérapie externe désigne une source d'irradiation située à l'extérieur du patient. Elle s'effectue sous forme de 4 à 5 séances hebdomadaires pendant 5 semaines (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer 2022).

La technique la plus utilisée est la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D). Celle-ci consiste à faire correspondre au mieux la forme du faisceau d'irradiation au volume à traiter en travaillant à partir d'images 3D de la tumeur et des organes avoisinants. De nouvelles techniques font leur apparition, comme la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) qui délivre différentes intensités de rayonnements et permet de mieux épargner les organes voisins (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002b).

▪ **Curiethérapie**

La curiethérapie est une forme de radiothérapie plus locale où une source d'irradiation placée à l'intérieur de l'organisme du patient, au contact du cancer, qui permet d'augmenter la dose délivrée localement à la tumeur avec moins d'atteinte pour les organes voisins. La curiethérapie utéro-vaginale consiste en une application à chargement différé, soit en débit de dose pulsé (PDR) ou en haut débit de dose (HDR) (Fumagalli 2015).

3.2.6.2.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est une sous-catégorie des médicaments antitumoraux. Elle est administrée sur un ou plusieurs jours. Elle peut être administrée par voie orale ou par voie intraveineuse (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer 2022).

La chimiothérapie fonctionne en atteignant la tumeur via la circulation sanguine avec pour but, via différents mécanismes propres à chaque type de chimiothérapie, d'arrêter la croissance des cellules cancéreuses, visibles ou non, soit en les tuant soit en les empêchant de se diviser. Les médicaments anticancéreux les plus courants sont le cisplatine, l'ifosfamide, le paclitaxel, l'irinotécan, la gemcitabine, la vinorelbine et le topotécan (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002b).

3.2.6.3. *Traitement des récurrences*

Le cancer peut parfois réapparaître soit à l'emplacement d'origine soit dans une zone voisine. Selon le traitement pratiqué au préalable, les desideratas de la patiente et la zone de récurrence et son étendue, plusieurs options de traitements sont possibles : la chirurgie, la radiochimiothérapie, la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'immunothérapie ou bien un essai clinique.

3.2.6.3.1. Thérapie ciblée

Par son nom, la thérapie ciblée désigne le fait, que contrairement à la chimiothérapie, elle vise spécifiquement les cellules cancéreuses et les cellules du tissu autour de la tumeur.

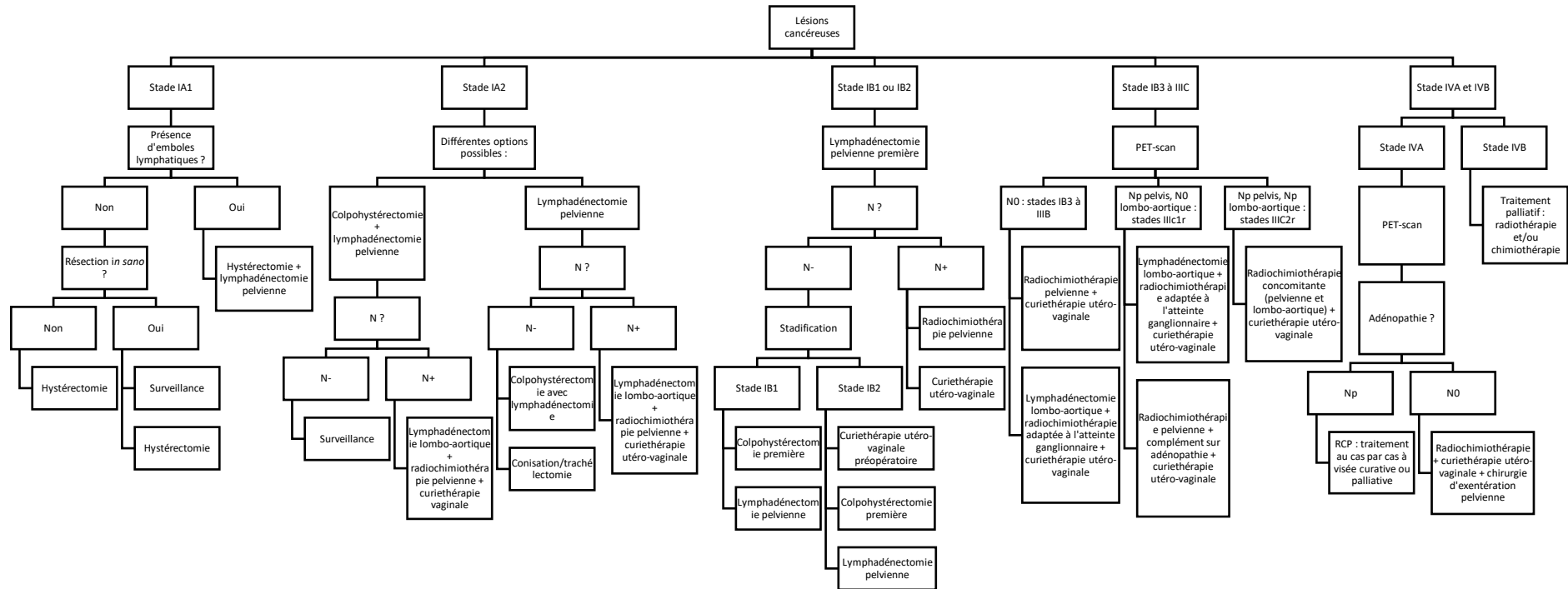
Le bevacizumab, un anticorps monoclonal, dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), en association à une chimiothérapie, a montré une médiane de survie globale améliorée face à une chimiothérapie seule (Haute Autorité de Santé 2016).

3.2.6.3.2. Immunothérapie

L'immunothérapie booste le système immunitaire à réagir contre le cancer. Ce sont des anticorps monoclonaux qui inhibent en fait les régulateurs négatifs de l'activation cellulaire T, ce qui va stimuler la réponse lymphocytaire, pour améliorer la destruction des cellules cancéreuses par les lymphocytes T cytotoxiques (CBIP 2022).

Nous retrouvons notamment dans cette classe le pembrolizumab. Cet inhibiteur de PDL-1 a montré dans l'étude menée par Colombo et ses collaborateurs une survie médiane sans progression de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab face à 8,2 mois dans le groupe placebo (Colombo et al. 2021). La Food and Drug Administration (FDA) a donc autorisé ce médicament dans le traitement du cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique.

Figure 5 : Options de traitement standard pour le cancer du col de l'utérus (Guide ONCOLOGIK 2020)



Légende :

- N0 et N1 : classification radioclinique
- N+ et N- : classification histologique
- Np : adénopathie visible sur PET-scan

4. Tisotumab vedotin

4.1. Généralités

Le médecin allemand Paul Ehrlich a introduit il y a une centaine d'années la notion de « *balle magiques* ». Il entendait par là que des molécules pourraient cibler les cellules infectieuses sans nuire à l'organisme (Nicolaou et Rigol 2019). De là, germent de nombreuses idées. C'est le scientifique Mathé et son équipe qui publient pour la première fois en 1958 sur un anticorps conjugué à une molécule cytotoxique dans un modèle tumoral murin (Mathe, Tran Ba, et Bernard 1958).

Le concept de conjugué anticorps-médicaments (ADC) apparaît alors. Les ADC sont des agents thérapeutiques complexes constitués d'anticorps monoclonaux, dirigés contre des antigènes associés aux tumeurs, auxquels des agents cytotoxiques très puissants sont attachés à l'aide de leur chimie.

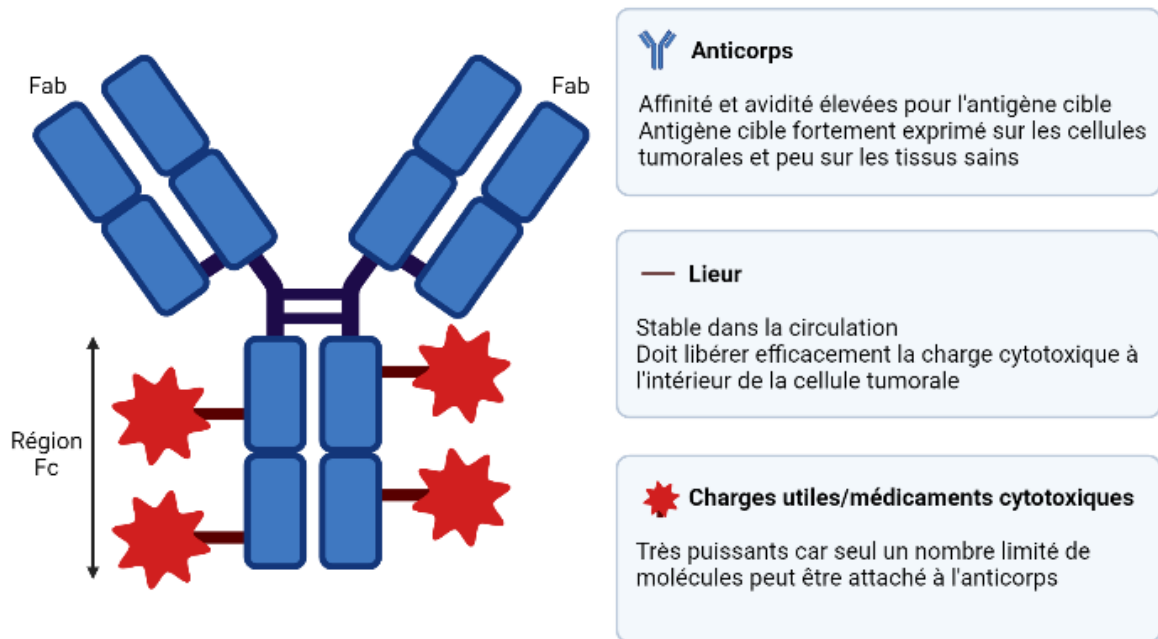
Le développement de la première génération d'ADC a été freiné par un certain nombre de considérations pharmacologiques et de sécurité (Birrer et al. 2019) et de nombreux ADC n'ont pas été approuvés. Ainsi, c'est seulement en 2001 que le gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®), un anticorps monoclonal humanisé spécifique du CD33 conjugué au médicament cytotoxique calichéamicine et développé par Pfizer, a été approuvé sur le marché par la FDA (Hughes 2010). Tout ceci a entraîné une baisse de popularité des thérapies basées sur l'ADC. Des avancées technologiques substantielles (optimisation des lieux chimiques et de stratégies de conjugaison, ingénierie des anticorps, ...) ont permis un regain d'enthousiasme pour cette approche clinique (Birrer et al. 2019). Des grandes sociétés pharmaceutiques, comme Seattle Genetics et ImmunoGen, ont effectué des recherches approfondies sur les caractéristiques idéales d'un ADC (Hughes 2010).

4.2. Définition et conception d'un ADC

Un ADC est constitué d'un anticorps monoclonal conjugué à un charge utile ou à un médicament cytotoxique par l'intermédiaire d'un lieu (Thomas, Teicher, et Hassan 2016). Chacun joue un rôle déterminant pour la sécurité et l'efficacité : l'anticorps cible les cellules cancéreuses, le lieu relie l'anticorps et le médicament et la charge utile détruit les cellules cancéreuses (Khongorzul et al. 2020).

Cette stratégie d'administration permet de réduire les toxicités « *hors-cible* » en limitant l'exposition des tissus normaux à l'agent cytotoxique, élargissant ainsi la fenêtre thérapeutique potentielle par rapport à la chimiothérapie traditionnelle (Birrer et al. 2019).

Figure 6 : Structure générale d'un ADC (Hafeez et al. 2020)



1) Anticorps

Pour obtenir une spécificité et une puissance que les médicaments traditionnels ne peuvent atteindre, l'anticorps doit être spécifique et avoir une forte affinité de liaisons aux antigènes des cellules cancéreuses (Thomas, Teicher, et Hassan 2016). De plus, pour minimiser la toxicité, l'antigène cible doit être fortement ou exclusivement exprimé sur les cellules cancéreuses et peu sur les tissus sains (Hafeez et al. 2020). L'anticorps doit également présenter une faible immunogénicité lorsqu'il circule dans le sang pour éviter une destruction des cellules saines, ainsi qu'une faible réactivité croisée et une bonne rétention pour que l'ADC puisse atteindre sa cellule cible intact (Khongorzul et al. 2020).

En ce qui concerne l'antigène cible, celui-ci doit être exposé à la surface de la cellule cancéreuse pour être accessible à l'anticorps (Khongorzul et al. 2020).

2) Lieur

Le lieur, court espaceur chimique, joue un rôle important dans la conception de l'ADC. Il doit posséder plusieurs propriétés. Il doit pouvoir maintenir la stabilité de l'ADC dans la circulation sanguine pour lui permettre d'atteindre les cellules tumorales intactes (Thomas, Teicher, et Hassan 2016). Il doit également être facilement clivable lorsque l'ADC est internalisé afin que le médicament cytotoxique puisse être libéré (Hafeez et al. 2020).

Il existe dès lors deux types de lieurs : les lieurs clivables et les lieurs non-clivables. Les lieurs clivables profitent des différences physiologiques de la cellule (le potentiel hydrogène -pH-, le potentiel rédox, ...) et des enzymes lysosomales pour être clivés. Ils peuvent être subdivisés en 3 selon le mécanisme : les lieurs sensibles aux pH, les lieurs sensibles aux protéases, les lieurs sensibles au glutathion. Ces lieurs clivables sont appréciés pour leur polyvalence accrue et leur mécanisme d'action distinct. Les lieurs non-clivables forment des liaisons non réductibles avec les résidus d'acides aminées de l'anticorps monoclonal. Ils dépendent donc de la dégradation protéolytique lysosomale de l'anticorps de l'ADC. Ils sont donc plus stables dans la circulation sanguine et possèdent une demi-vie plus longue et une toxicité « *hors-cible* » réduite. Chaque lieur a ses avantages et ses inconvénients les rendant adaptés à des applications distinctes. C'est pourquoi le choix adéquat du type de lieurs doit prendre en compte la sélection de la cible et le contrôle de la toxicité du médicament (Hafeez et al. 2020; Reis Ana 2021).

3) Charges utiles/médicaments cytotoxiques

À l'heure actuelle, les charges utiles sont généralement très puissantes avec des valeurs de concentration inhibitrice semi-maximale (CI50) de l'ordre du subnanomolaire en culture cellulaire (Thomas, Teicher, et Hassan 2016). Par ailleurs, une faible immunogénicité, une stabilité plasmatique, une longue demi-vie et un petit poids moléculaire sont également des propriétés souhaitables pour ne pas perturber les propriétés d'internalisation de l'anticorps (Hafeez et al. 2020).

4.3. Description du tisotumab vedotin

Le développement et l'amélioration des ADC ont donc fortement augmenté ces dernières décennies avec ces recherches sur les caractéristiques idéales de l'ADC, puisqu'à l'heure actuelle, plus de 80 ADC sont en cours de développement clinique dans le monde entier (Hafeez et al. 2020). Parmi ceux-ci, nous retrouvons le tisotumab vedotin (TivdakTM), qui est un ADC dirigé contre le facteur tissulaire (FT), une protéine de surface exprimée dans un nombre considérable de cancers, dont le cancer du col de l'utérus.

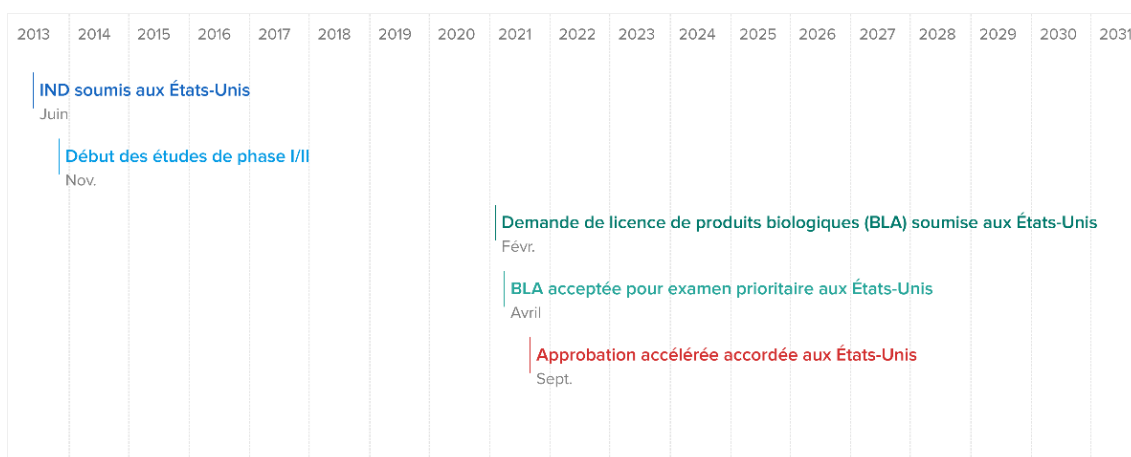
Le tisotumab vedotin a comme anticorps une immunoglobuline humaine de type G1-kappa spécifique du facteur FT-011 (American Journal of Health-System Pharmacy 2021; Markham 2021). La charge utile est le monométhyl auristatine E (MMAE), un agent inhibiteur des microtubules, et donc de la division cellulaire (Coleman et al. 2021). Cette charge est attachée à l'anticorps par un lieur clivable par protéase, la valine-citrulline (American Journal of Health-

System Pharmacy 2021). En moyenne, chaque molécule d'anticorps porte 4 molécules de MMAE (Drugbank 2021).

4.3.1. Historique

Le tisotumab vedotin est à l'étude depuis plus de 10 ans maintenant sous la collaboration de deux entreprises, Genmab A/S et Seagen Inc, qui ont soumis en 2013 leur dossier « *Investigational New Drug (IND) Application* » aux États-Unis. Et au vu des résultats d'un essai de phase II, le tisotumab vedotin a reçu une autorisation accélérée le 20 septembre 2021 aux États-Unis pour le traitement du cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique (Markham 2021).

Figure 7 : Étapes clés du développement du tisotumab vedotin (Markham 2021)



4.3.2. Mécanisme d'action

Le tisotumab vedotin est le premier ADC dirigé contre le FT. C'est ainsi qu'après administration par voie intraveineuse dans la circulation sanguine, le tisotumab vedotin reconnaît et se fixe à sa cible, le FT exprimé sur les tumeurs solides, grâce à la liaison anticorps-antigène de surface de la cellule cancéreuse (Hafeez et al. 2020).

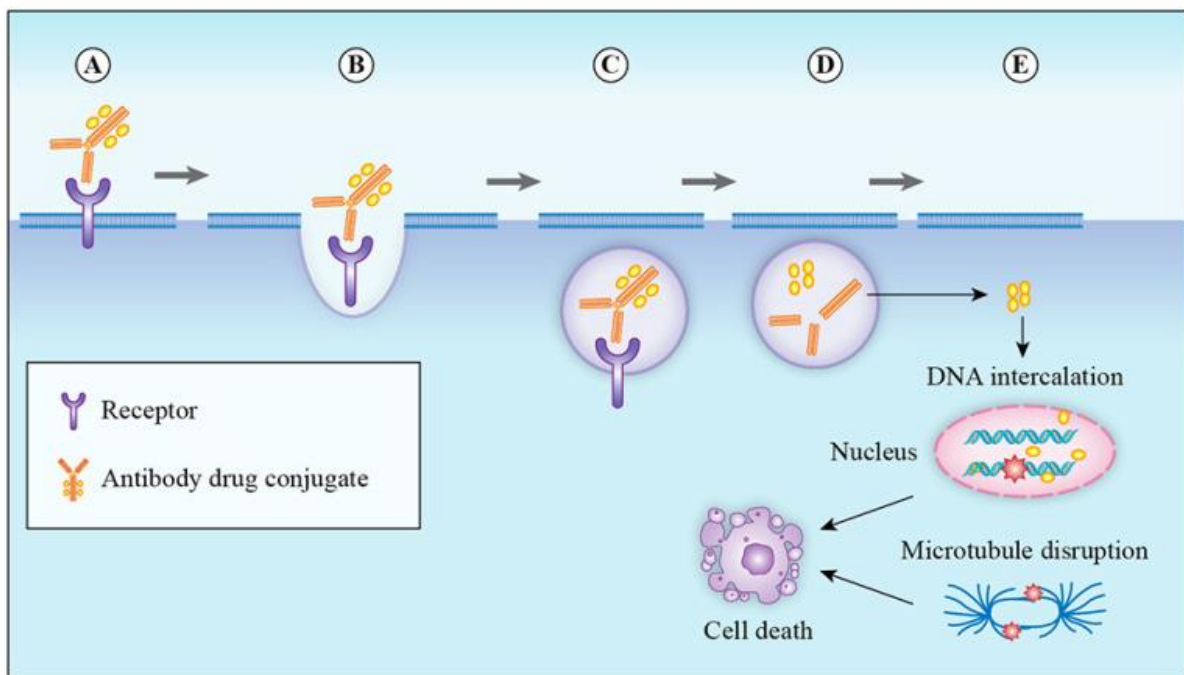
Pour rappel, le FT, également connu sous le nom de thromboplastine, facteur III ou CD142, est le principal initiateur de la cascade de coagulation sanguine extrinsèque. Il est exprimé de manière abondante dans de nombreux cancers, notamment le cancer de la vessie, le cancer de l'œsophage ou encore le cancer du col de l'utérus. Les hypothèses actuelles sur son rôle dans l'oncogenèse tendent à dire qu'il agit dans la progression tumorale en améliorant la croissance tumorale, la néo-angiogenèse et le potentiel métastatique par l'activation locale de la coagulation et la signalisation du récepteur activé par la protéase 2 (PAR-2). Le FT est donc une cible de choix (Markham 2021; Drugbank 2021).

Le complexe ADC-FT est ensuite internalisé selon une des trois voies suivantes : la pinocytose, l'endocytose médiée par la clathrine ou l'endocytose médiée par les cavéoles. Cette internalisation forme alors un endosome précoce, qui devient par la suite un endosome tardif avant de fusionner avec un lysosome (Hafeez et al. 2020; Khongorzul et al. 2020).

Un clivage protéolytique complexe dans les lysosomes par la cathepsine B est nécessaire pour séparer les MMAE du reste du complexe. En effet, le lien valine-citrulline est sensible aux protéases, telles que la cathepsine B, qui reconnaît et clive la liaison dipeptidique, conduisant ainsi à la libération de charges (Sheyi, de la Torre, et Albericio 2022).

Les charges utiles cytotoxiques sont alors libérées dans le cytoplasme et vont aller inhiber les microtubules, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire apoptotique (Hafeez et al. 2020; American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

Figure 8 : Mécanisme d'action d'un ADC (Hafeez et al. 2020)



Par ailleurs, dans des études *in vitro*, le tisetumab vedotin a montré qu'il pouvait également induire la mort cellulaire immunogène et favoriser la mort des cellules tumorales par le biais de fonctions effectrices médiées par les récepteurs Fcγ, telles que la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps et la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps. Il a aussi prouvé qu'il pouvait également inhiber la signalisation intracellulaire dépendante du facteur VII activé par le FT, avec des effets négligeables sur l'activité procoagulante (Hong et al. 2020).

4.3.3. Pharmacocinétique

L'origine, l'âge et le sexe n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur le profil pharmacocinétique du tisotumab vedotin (Markham 2021).

▪ Absorption

Les ADC ont une faible biodisponibilité orale. C'est pourquoi ils sont administrés par voie intraveineuse afin d'éviter l'acide gastrique et une dégradation par les enzymes digestives (Hafeez et al. 2020). Le médicament atteint donc directement la circulation systémique avec la vitesse d'administration du médicament comme unique facteur limitant.

Lors des études, le tisotumab vedotin a présenté une concentration sanguine maximale (C_{max}) de 40,8 $\mu\text{g/mL}$ et une aire sous la courbe du jour 0 à 21 (ASC_{0-21j}) de 57,5 $\mu\text{g}\cdot\text{jour/mL}$ après l'administration d'un cycle de 3 semaines à une dose de 2 mg/kg aux patients. La C_{max} a augmenté proportionnellement et il n'y a pas eu d'accumulation du médicament (Drugbank 2021). De plus, les concentrations du tisotumab vedotin ont culminé vers la fin de la perfusion, tandis que les concentrations de MMAE non-conjugués ont atteint leur pic 2 à 3 jours après l'administration (Markham 2021). Enfin, les concentrations à l'état d'équilibre de tisotumab vedotin et du MMAE non conjugué ont été atteintes après un cycle de traitement (Drugbank 2021).

▪ Distribution

À l'état d'équilibre, le volume de distribution du tisotumab vedotin est de 7,83 L. La liaison du MMAE aux protéines plasmatiques est assez importante : elle est de 68 à 82% *in vitro* (Drugbank 2021).

▪ Métabolisme

Le tisotumab vedotin est catabolisé en peptides, acides aminés, MMAE non-conjugué et catabolites liés au MMAE non-conjugué. Un clivage protéolytique permet de libérer le MMAE du conjugué, tandis que le MMAE non-conjugué est principalement métabolisé par le CYP3A4 *in vitro* (Markham 2021).

▪ Excrétion

La demi-vie moyenne du médicament et du MMAE non-conjugué sont respectivement de 4,04 jours et de 2,56 jours. La clairance linéaire est respectivement de 1,54L/jour et de 45,9 L/jour.

De plus, la vitesse de libération du tisetumab vedotin restreint l'élimination du MMAE (Drugbank 2021).

Après une dose unique d'un autre ADC contenant du MMAE, il a été rapporté que respectivement 17% et 6% du MMAE total administré avaient été retrouvés principalement intacts dans les fèces et dans l'urine sur une période d'une semaine. Un profil d'excrétion de MMAE similaire est donc attendu pour le tisetumab vedotin (Markham 2021).

- **Autres informations**

La présence d'une insuffisance rénale légère à modérée n'a pas montré d'effet clinique sur le profil pharmacocinétique, tandis que la présence d'une insuffisance hépatique légère a montré une augmentation de 37% de l'exposition au MMAE non-conjugué face à un patient présentant une fonction hépatique normale. Cependant, le profil pharmacocinétique d'une insuffisance rénale et hépatique grave est inconnu (Markham 2021).

4.3.4. Pharmacodynamie

Le tisetumab vedotin induit une activité anti-tumorale dépendante du FT par (Markham 2021) :

- Des mécanismes effecteurs médiés par le MMAE, y compris la cytotoxicité directe et indirecte médiée par le MMAE, et l'induction de la mort cellulaire immunogène
- Des mécanismes effecteurs médiés par Fc, y compris la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
- L'inhibition de la signalisation dépendante de PAR-2 médiée par le fragment de liaison à l'antigène.

Aucune étude clinique n'a évalué le potentiel d'interaction médicamenteuse avec le tisetumab vedotin. Cependant, des études cliniques avec d'autres ADC contenant du MMAE ont montré qu'il fallait faire attention avec les inhibiteurs et les inducteurs puissants du CYP3A4, comme le kétoconazole et la rifampicine respectivement, car comme dit plus haut le tisetumab vedotin est éliminé par métabolisme hépatique via le CYP3A4 (Han et al. 2013).

4.3.5. Populations particulières

Des populations particulières ont été étudiées :

- **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité du tisetumab vedotin n'ont pas été démontrées chez les patients pédiatriques (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

- **Grossesse**

En ce qui concerne la grossesse, le médicament est contre-indiqué. Il n'existe pas de données humaines disponibles. Néanmoins, dans une étude de reproduction animale, le composant du tisotumab vedotin a entraîné une mortalité embryo-fœtale et des anomalies structurelles. Il est donc conseillé d'utiliser une méthode contraception pendant toute la durée et 2 mois après la fin du traitement (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

- **Allaitement**

Aucune donnée n'existe sur la présence du tisotumab vedotin dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production du lait. C'est pourquoi il est conseillé aux femmes allaitantes de ne pas allaiter pendant le traitement et 3 semaines après en raison du risque d'effets indésirables (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

- **Population gériatrique**

Lors des études cliniques menées, aucune réponse tumorale n'a été montrée chez les patients âgés de plus de 65 ans (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

- **Insuffisance hépatique**

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère doivent éviter l'utilisation du tisotumab vedotin. Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent être étroitement surveillés pour détecter le plus rapidement possible des effets indésirables, mais aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

4.3.6. Effets indésirables

Des effets secondaires sont possibles. Certaines choses peuvent être mises en place pour les gérer. Les effets secondaires les plus courants sont :

- **Toxicité oculaire**

Le tisotumab vedotin a montré chez près de 60% des patients des effets indésirables oculaires. Parmi ceux-ci, les plus courants étaient une conjonctivite, un œil sec, une ulcération de la cornée, une perte de la vision et une inflammation des paupières (American Journal of Health-System Pharmacy 2021; OncoLink 2021).

En moyenne, la première réaction indésirable oculaire apparaissait au bout d'1,2 mois. 55% des patients ayant présenté des effets oculaires ont connu une résolution complète et 30% une amélioration partielle (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

L'œil peut être sensible à la toxicité en raison de plusieurs facteurs, notamment son apport sanguin intrinsèquement robuste, la présence de sous-populations de cellules à division rapide et une abondance et une variété de récepteurs de surface cellulaire (Eaton et al. 2015). De plus, la toxicité oculaire pourrait être attribuée à la MMAE, qui cause des dommages hors cible aux cellules épithéliales cornéennes (Wahab et al. 2021).

Dès lors, un examen ophtalmique au début du traitement et avant chaque dose est indiqué. Par ailleurs, des gouttes oculaires contenant un corticostéroïde et une poche froide est distribué à chaque patient avant le début de la perfusion (OncoLink 2021).

- **Hémorragie**

Des saignements mineurs, tel qu'une épistaxis, ou des saignements majeurs tel que l'hématurie ou des saignements vaginaux peuvent survenir lors de la prise du traitement. Bien que ces hémorragies soient peu fréquentes, il faut arrêter le traitement dès leur apparition. Dans la plupart des cas, une résolution complète était observée (OncoLink 2021).

- **Anémie**

Si une fatigue, un essoufflement ou une douleur dans la poitrine sont présentes chez le patient, il est intéressant de vérifier le taux de **globules rouges** (GR). Si ce taux de GR devait devenir trop faible, une transfusion sanguine peut être envisagée (OncoLink 2021).

- **Fatigue**

La fatigue est un effet secondaire très fréquent chez une personne traitée pour un cancer (Markham 2021).

- **Infection et leucopénie/neutropénie/lymphocytopenie**

Des infections potentiellement mortelles, avec ou sans diminution du taux de globules blancs (GB) peuvent apparaître après la prise de tisotumab vedotin (OncoLink 2021).

- **Neuropathie périphérique**

Une neuropathie périphérique est apparue chez 42% des patients. Les symptômes sont un engourdissement ou un picotement dans les mains et/ou les pieds. Ces effets indésirables

peuvent s'aggraver progressivement avec des doses supplémentaires du tisetumab vedotin. Après la fin du traitement, ces symptômes peuvent disparaître lentement ou a contrario ne jamais disparaître (OncoLink 2021).

- **Nausées et/ou vomissements, diarrhée et constipation**

Des nausées et/ou des vomissements, de la diarrhée ou encore de la constipation sont possibles (Markham 2021).

- **Perte ou amincissement des poils et des cheveux (alopécie)**

Deux à trois semaines après le début du traitement, les cheveux ainsi que tous les poils du corps peuvent devenir fins, cassants ou tomber. Ceux-ci repoussent généralement peu après la fin du traitement (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

- **Éruption cutanée**

Une éruption cutanée, une peau squameuse ou encore des bosses rouges peuvent apparaître (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

- **Problèmes rénaux**

Le tisetumab vedotin peut engendrer une insuffisance rénale, qui se manifeste par une augmentation du taux de créatinine. Ce taux peut dès lors être surveillé à l'aide de tests sanguins. Une diminution du débit urinaire, une enflure des chevilles, du sang dans les urines ou une perte d'appétit peuvent être des symptômes avant-coureurs (OncoLink 2021).

- **Douleurs abdominales**

Les douleurs abdominales sont à surveiller, particulièrement si elles sont accompagnées d'un changement de selles (OncoLink 2021).

- **Douleurs musculaires ou articulaires**

Le médicament peut occasionner des douleurs musculaires ou articulaires (Markham 2021).

- **Effets secondaires moins fréquents**

Des effets secondaires moins fréquents sont possibles : une inflammation des poumons ou une toxicité embry-fœtale. En effet, comme déjà expliqué plus haut, la recherche animale a montré des atteintes fœtales lorsque le médicament est administré à des rats en gestation. Il est dès lors

important de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception pendant le traitement et les 2 mois qui suivent la dernière dose (OncoLink 2021).

4.3.7. Posologie et mode d'administration

Le tisotumab vedotin est disponible sous la forme de 40 milligrammes de « *cake* » ou de poudre lyophilisée dans un flacon unidose à reconstituer (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

Le dosage est fonction du poids du patient. À l'heure actuelle, la dose recommandée est de 2 mg/kg, avec un maximum de 200 mg pour les patients pesant plus de 100 kg. Le médicament s'administre par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

4.3.8. Indication thérapeutique et essais en cours

Le tisotumab vedotin est un agent antinéoplasique. Il est indiqué plus précisément dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique avec une progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie. Néanmoins, le maintien de cette indication dépendra des bénéfices cliniques observés dans les essais de confirmation (InnovaTV 205 et InnovaTV 204) (American Journal of Health-System Pharmacy 2021).

Le tisotumab vedotin est actuellement à l'étude pour le traitement d'autres tumeurs solides, notamment les cancers de l'ovaire, du poumon, colorectal, du pancréas et de la tête et du cou (InnovaTV 208 et InnovaTV 207). Il est également à l'étude pour l'utilisation combinée avec d'autres agents chimiothérapeutiques pour le cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique (InnovaTV 301) (Coleman et al. 2021).

Noms alternatifs	Tivdak TM , tisetumab vedotin-tftv, FT-011-MMAE
Classe	Antinéoplasiques, auristatines, conjugués médicamenteux, immunothérapies, immunotoxines, anticorps monoclonal
Posologie	2 mg/kg, avec un maximum de 200 mg pour les patients ≥ 100 kg
Voie d'administration	IV
Structure	<p>Figure 9 : Structure chimique du tisetumab vedotin (Markham 2021)</p> <p>The diagram illustrates the chemical structure of tisetumab vedotin. It features a tisetumab antibody (IgG1 mAb) on the left, which is linked to a valine-citrulline dipeptide. This dipeptide is further connected to a PABC linker (p-aminobenzyl alcohol carbamate). The PABC linker is attached to the MMAE (monomethyl auristatin E) moiety. The MMAE structure is shown as a complex polycyclic molecule with multiple methyl groups and a hydroxyl group. The entire conjugate is labeled as 'Drug-linker'.</p>
Mécanisme d'action	Cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, modulateurs de tubuline
Pharmacodynamie	Cytotoxicité directe et indirecte médiée par le MMAE et induction de la mort des cellules immunitaires, ADCC et ADCP médiés par Fc et inhibition par Fab de la signalisation dépendante de PAR-2
Pharmacocinétique	C_{max} 40,8 µg/mL et ASC_{0-21j} 57,5 µg.jour/mL après administration d'un cycle de 3 semaines à la dose de 2 mg/kg, volume de distribution à l'état d'équilibre 7,83 L, demi-vie moyenne 4,04 jours, clairance linéaire 1,54 L/jour
Populations particulières	<p><u>Population pédiatrique</u> : aucune donnée</p> <p><u>Grossesse</u> : contre-indication et utilisation d'une méthode contraception pendant et 2 mois après la fin du traitement</p> <p><u>Allaitement</u> : pas d'allaitement pendant et 3 semaines après</p> <p><u>Population gériatrique</u> : aucune réponse tumorale montrée</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> : contre-indication pour les modérées et sévères et surveillance étroite pour les légères</p>
Effets indésirables	Toxicité oculaire, hémorragie, anémie, fatigue, infection et leucopénie/neutropénie/lymphocytopénie, neuropathie périphérique, nausées et/ou vomissements, perte ou amincissement des poils et des cheveux, diarrhée, éruption cutanée, problèmes rénaux, constipation, douleurs abdominales, douleurs musculaires ou articulaires

Tableau 3 : Caractéristiques et propriétés du tisetumab vedotin

5. Place du tisotumab vedotin

À l'heure actuelle, il n'y a pas de norme de soins définie en deuxième intention pour le cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique. Par ailleurs, il a été montré que le FT est fortement prédominant dans le cancer du col de l'utérus et qu'il est également impliqué dans la progression de la maladie.

C'est pourquoi des études cliniques concernant le tisotumab vedotin sont en cours. Toutes les études sont spécifiées dans le tableau 6. Dans les pages suivantes, quelques études seront passées en revue.

5.1. Études cliniques

5.1.1. Étude clinique 1 : NCT02001623, InnovaTV 201 (Hong et al. 2020)

5.1.1.1. Méthode

Cette étude est un essai ouvert multicohorte, de phase I/II à escalade de dose et d'expansion évaluant le tisotumab vedotin chez les patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques connues pour exprimer le FT et préalablement traitées. Pour rappel, la phase I a comme objectif majeur de vérifier que les résultats de toxicité obtenus lors des essais précliniques sont comparables à ceux obtenus chez l'homme.

Lors de la phase d'augmentation de la dose, le tisotumab vedotin a montré un profil d'innocuité gérable. Cette phase a suivi un schéma standard 3+3 pour évaluer le tisotumab vedotin à des doses allant de 0,3 mg/kg à 2,2 mg/kg. Finalement, une dose de 2,0 mg/kg a été établie comme dose recommandée pour la phase II sur base des données de sécurité et d'efficacité.

Une dose de 2,0 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles a donc été administrée aux patients atteints d'un cancer du col de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la vessie, de l'œsophage, de l'endomètre et bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et/ou métastatique qui ont progressé ou ne sont pas éligibles aux traitements standards. Les patients qui présentaient un bénéfice clinique après ces 4 cycles pouvaient poursuivre s'ils le souhaitaient le traitement pendant 8 cycles supplémentaires.

Les patients éligibles avaient une maladie mesurable selon les critères « *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* » (RECIST) et un indice de performance « *Eastern Cooperative Oncology Group* » (ECOG) de 0 ou 1 (Schwartz et al. 2016).

L'objectif principal de cette étude était d'étudier l'innocuité et la tolérance du tisotumab vedotin tout au long de l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière dose. L'objectif secondaire était d'apprécier l'activité antitumorale (taux de réponse objectif, durée de la réponse et survie sans

progression). Celle-ci a été évaluée par un investigateur et un comité d'examen indépendant (CEI) en utilisant l'imagerie par résonance magnétique ou la tomодensitométrie au départ et toutes les 6 semaines pendant l'étude. Les réponses ont par la suite été confirmées pour une nouvelle imagerie 4 semaines après la réponse initiale.

L'analyse statistique du taux de réponse a été faite à l'aide d'un intervalle de confiance (IC) binomial exact à 95% et du coefficient Kappa de Cohen. La survie sans progression à 6 mois et la durée moyenne de la réponse ont été déterminés grâce à la méthode Kaplan-Meier. L'association entre l'expression de FT et la réponse a été analysée à l'aide d'une analyse de variance avec le test *post hoc* de comparaisons multiples de Tukey.

5.1.1.2. Résultats

Les résultats suivants se concentreront sur les patients atteints d'un cancer du col de l'utérus.

Sur les 55 patients recrutés entre novembre 2015 et avril 2018 pour la cohorte d'expansion, 51% avaient reçu 2 ou plus de 2 traitements antérieurs dans le cadre d'une récidive ou d'une métastase, 67% avaient déjà reçu une double chimiothérapie associée au bevacizumab et 51% étaient atteints d'un carcinome épidermoïde.

Lors de la clôture des données, le suivi médian était de 3,5 mois (IC95%, 0,6 à 11,8). Le nombre médian de doses reçues était de 4,0 (IC95%, 1,0 à 14,0).

Des effets indésirables sont apparus chez tous les patients. 18% des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet indésirable et 13% ont présenté un effet indésirable ayant entraîné une réduction de la dose. Les événements indésirables de grade 3-4 les plus courants liés au traitement étaient l'anémie (11%), la fatigue (9%) et les vomissements (7%). Aucun événement indésirable de grade 5 n'est arrivé. En effet, aucun décès lié au traitement n'a été observé, mais 2 événements fatals sont survenus pendant le traitement, et évalués comme non liés au traitement.

Le taux de réponse objective confirmé évalué par l'investigateur était de 24% (IC95%, 13 à 37). Le délai moyen avant de voir une réponse était de 2,6 mois (IC95%, 1,1 à 3,9) et la durée moyenne de la réponse était de 4,2 mois (IC95%, 1,0 à 9,7). Par ailleurs, 4 patients ont répondu pendant plus de 8 mois. La survie médiane sans progression était de 4,2 mois (IC95%, 2,1 à 5,3) et le taux de survie sans progression à 6 mois était de 29% (IC95%, 17 à 43).

Les résultats étaient similaires lorsqu'ils étaient évalués par le CEI (taux de réponse objective confirmée de 22%, durée médiane de réponse de 6,0 mois et survie sans progression à 6 mois de 40%).

Antitumor activity	Cervical cancer cohort	
	N = 55	
	Investigator-assessed	IRC-assessed
ORR (95% CI), % ^a	24 (13–37)	22 (12–35)
CR, n (%)	0	1 (2)
PR, n (%)	13 (24)	11 (20)
SD, n (%)	21 (38)	19 (35)
Non-CR/Non-PD, n (%)	0	2 (4)
PD, n (%)	17 (31)	17 (31)
Not evaluable, n (%)	4 (7)	5 (9)
Median TTR (range), months	2.6 (1.1–3.9)	2.1 (1.1–4.6)
Median DOR (range), months	4.2 (1.0 ^b –9.7)	6.0 (1.0 ^b –9.7)
Median PFS (95% CI), months	4.2 (2.1–5.3)	4.1 (1.7–6.7)
6-month PFS rate, % (95% CI)	29 (17–43)	40 (24–55)

Tableau 4 : Évaluation de l'activité antitumorale du tisotumab vedotin par l'investigateur et le CEI (Hong et al. 2020)

5.1.1.3. Discussion

Le tisotumab vedotin a montré lors de cette première étude un profil d'innocuité gérable et une activité antitumorale encourageante chez les patients atteints et précédemment traités.

Le profil d'innocuité était conforme à celui des autres ADC à base de MMAE, à l'exception de l'épistaxis et de la conjonctivite. L'incidence des événements nasaux et oculaires serait dû à l'expression du FT dans l'épithélium nasal et oculaire, ce qui entraîne une toxicité liée au traitement dans ces cellules. D'autres études sont nécessaires pour optimiser les stratégies d'atténuation et évaluer les effets sur le long terme.

Genmab A/S a financé l'étude, ce qui pourrait conduire à un biais de publication. Néanmoins, l'étude a été assez transparente et a divulgué tous les conflits d'intérêts potentiels.

5.1.1.4. Conclusion

Le tisotumab vedotin montre des résultats encourageants en termes d'efficacité et d'innocuité. À cette étape-là, des études supplémentaires sont nécessaires pour voir si ces résultats prometteurs se répètent ou non par la suite.

5.1.2. Étude clinique 2 : NCT03438396, innovaTV 204 (Coleman et al. 2021)

5.1.2.1. Méthode

Cette étude est un essai de phase II multicentrique à un seul bras, conduite dans plus de 35 hôpitaux, cabinets médicaux et centres universitaires aux États-Unis et en Europe. Pour rappel, la phase II consiste à déterminer la posologie idéale en termes de tolérance et d'efficacité sur une population restreinte et homogène.

L'étude incluait des patients âgés de 18 ans ou plus et choisis selon les critères d'inclusion suivants :

- Dont la maladie avait progressé pendant ou après un doublet de chimiothérapie (placitaxel avec platine ou topotécan), plus le bevacizumab si éligible,
- Qui avaient déjà reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs pour un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique,
- Qui présentaient une maladie mesurable selon les critères RECIST,
- Et dont l'indice de performance de l'ECOG était de 0 ou 1.

A contrario, les critères d'exclusion étaient :

- Les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur avec des médicaments contenant du MMAE,
- Les patients ayant déjà eu une radiothérapie dans les 21 jours précédant la première administration du médicament à l'étude,
- Les patients ayant des troubles de coagulation connus,
- Les patients montrant une hémorragie majeure en cours, une maladie active de la surface oculaire, des antécédents de conjonctivite cicatricielle, un syndrome de Stevens-Johnson ou une neuropathie périphérique de grade 2 ou plus selon les critères communs de toxicité des événements indésirables du « *US National Cancer Institute* ».
- Les patients étaient atteints d'un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique avec une histologie à cellules squameuses, un adénocarcinome ou une histologie adénoquameuse,

Les patients ont reçu 2,0 mg/kg, avec un maximum de 200 mg, de tisotumab vedotin par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie selon RECIST ou jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable soit observée.

Les événements indésirables ont été classés selon le « *Common Terminology Criteria for Adverse Events* » (CTCAE) (U.S. Department of Health and Human Services 2017). Pour gérer

au mieux ceux-ci, des modifications de la dose étaient autorisées : une interruption de dose ou une réduction de 2,0 mg/kg à 1,3 mg/kg et par la suite à 0,9 mg/kg. Cependant, le médicament était repris directement après l'amélioration de l'effet indésirable.

Le taux de réponse objective confirmé basé sur RECIST était le critère d'évaluation principal. Les critères d'évaluation secondaire étaient la durée de la réponse, le délai de réponse, la survie sans progression et la sécurité

Les réponses tumorales ont été évaluées par un CEI et des investigateurs à l'aide de scanners CT ou IRM, qui ont été réalisés au début du traitement (≤ 28 jours avant le cycle 1, jour 1), toutes les 6 semaines pendant les 30 premières semaines et toutes les 12 semaines par la suite. Les réponses ont par la suite été confirmées à l'aide d'une nouvelle imagerie 4 semaines ou plus après l'évaluation initiale de la réponse. Tous les patients ont été suivis jusqu'à leur décès ou leur sortie de l'essai.

L'analyse statistique du taux de réponse objective a été faite à l'aide d'un test binomial exact unilatéral avec un niveau α de 2 à 5%. La méthode Clopper-Pearson a été utilisée pour calculer l'IC bilatéral exact de 95%.

Les patients dont les données de réponse étaient manquantes ont été comptés comme non-répondants.

En ce qui concerne le financement de l'étude, Genmab A/S a fourni le médicament à l'étude, et avec l'aide de Seagen Inc., a collaboré avec des chercheurs universitaires sur la conception de l'étude, la collecte, l'analyse et l'interprétation de données et la rédaction du rapport. Genmab A/S a également financé les rédacteurs médicaux professionnels. Par ailleurs, le groupe d'oncologie gynécologique et le réseau européen des groupes d'essais en oncologie gynécologique ont joué un rôle dans l'étude, mais pas dans la rédaction du rapport.

5.1.2.2. Résultats

Sur les 102 patients recrutés entre juin 2018 et avril 2019, 101 ont reçu au moins une dose de tisotumab vedotin. Le seul patient exclu a présenté un événement indésirable grave avant l'injection de la première dose.

Lors de la clôture des données, le suivi médian était de 0 à 10 mois, la durée médiane du traitement de 2 à 4 mois et le nombre médian de doses de tisotumab vedotin reçues de 0 à 6.

Le taux de réponses objectives confirmées évaluées par le CEI, qui était le principal critère d'évaluation, était de 24 % (IC95%, 16 à 33), dont 7 patients ayant obtenu une réponse complète et 17 une réponse partielle.

Study population (n=101)	
Objective response rate (95% CI) [†]	24% (16-33)
Complete response	7 (7%)
Partial response	17 (17%)
Stable disease	49 (49%)
Progressive disease	24 (24%)
Not evaluable	4 (4%)
Disease control rate (95% CI) [‡]	72% (63-81)
Median (95% CI) duration of response, months	8.3 (4.2-not reached)
Ongoing confirmed response ≥6 months (95% CI)	62% (37-80)
Median (IQR) time to response, months	1.4 (1.3-1.5)
Median (95% CI) progression-free survival, months	4.2 (3.0-4.4)
6-month progression-free survival rate (95% CI)	30% (21-40)
Median (95% CI) overall survival, months	12.1 (9.6-13.9)
6-month overall survival rate (95% CI)	79% (69-86)
12-month overall survival rate (95% CI)	51% (41-61)

*Independent review committee-assessed confirmed objective response rate, disease control rate, time to response, duration of response, and progression-free survival by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1). [†]Based on the Clopper-Pearson method. [‡]Disease control rate is the proportion of patients with a confirmed complete response, partial response, or stable disease.

Table 2: Summary of response rates by independent review committee assessment*

Tableau 5 : Résumé des taux de réponse par l'évaluation du CEI (Coleman et al. 2021)

La durée médiane de la réponse était de 8,3 mois, avec 62% (IC95%, 37 à 80) des patients qui ont obtenu une réponse continue et confirmée pendant 6 mois ou plus. La survie médiane sans progression était de 4,2 mois (IC95%, 3,0 à 4,4) et la survie médiane globale de 12,1 mois (IC95%, 9,6 à 13,9).

Lors de la clôture également, le CEI a retenu 74 évènements de survie sans progression et 58 décès.

Au départ, le score histologique médian de la membrane du FT pour tous les patients était de 120. Il a par la suite été réévalué chez 80 des 101 patients. 96% de ces patients présentaient des tumeurs positives pour l'expression du FT membranaire. Parmi ces 80 patients, 76 étaient évaluables pour la réponse selon RECIST.

93 patients ont présenté des évènements indésirables liés au traitement. Parmi ceux-ci, 28 patients ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou plus. Par ailleurs, un décès dû à un choc septique a été lié au traitement.

5.1.2.3. Discussion

Cette étude a permis de montrer que le tisotumab vedotin a une activité antitumorale convaincante et durable, avec un taux de réponse de 24%. Par ailleurs, ce résultat est étayé par une médiane de survie sans progression et de la survie globale encourageantes. Encourageantes

car les 24% de réponses objectives, et en particulier les 7% de réponses complètes, sont des taux largement supérieurs aux taux observés dans la plupart des autres traitements de deuxième intention disponible. En effet, le taux de réponses objectives était de 14% pour la vinorelbine, 5% pour la gemcitabine et 11% pour le bevacizumab.

De nombreux patients présentaient des tumeurs résistantes à la chimiothérapie et auraient pu donc avoir une progression rapide de la maladie. Or, le tisotumab vedotin a permis des réponses tumorales rapides et une réduction de la charge tumorale.

De plus, il est intéressant de noter que l'étude prend en compte des sous-types histologiques traditionnellement difficiles à traiter, et qui, par conséquent, sont souvent sous-représentés dans les essais cliniques. Le taux de réponse objective chez les patients présentant une histologie non-épidermoïde était de 25%.

Attention que certaines limites sont présentes dans cette étude, comme le fait de ne pas avoir de groupe contrôle. Par ailleurs, la population étudiée ne reflétait pas une population internationale. Cela peut donc conduire à un biais de sélection. Par ailleurs, il est important de noter que les 2 entreprises qui travaillent sur cette molécule ont financé et ont été impliqué dans l'étude. Il y a donc une possibilité de biais de publication et il faut rester critique sur cela.

Mais en résumé, le tisotumab vedotin a montré un profil d'innocuité gérable. Il a le potentiel de modifier le traitement du cancer du col de l'utérus, indépendamment de l'expression du FT, de l'histologie ou d'un traitement antérieur.

5.1.2.4. Conclusion

Les résultats de cet essai montrent qu'une étude plus approfondie sur l'utilisation du tisotumab vedotin est justifiée. Le profil de sécurité du tisotumab vedotin était conforme aux attentes des études antérieures, avec des effets indésirables communs aux autres traitements antinéoplasiques, c'est-à-dire l'épistaxis, les nausées, la fatigue et l'alopécie.

5.1.3. Études en cours

Plusieurs études sont en cours avec peu de données publiées pour l'instant :

- **NCT03786081, InnovaTV 205 (Seagen Inc. 2021)**

Un rapport intermédiaire publié a présenté une activité antitumorale encourageante pour le tisotumab vedotin + carboplatine en première ligne et le tisotumab vedotin + pembrolizumab en deuxième ou troisième ligne chez les patients atteints d'un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique.

Dans le groupe de traitement de première intention, les 33 patients ont reçu du tisotumab vedotin à la dose recommandée avec du carboplatine une fois toutes les 3 semaines. Pour un suivi médian de 7,9 mois, 18 patients ont obtenu une réponse objective, comprenant 4 réponses complètes et les 14 autres une réponse partielle. La durée médiane de la réponse était de 8,3 mois et la survie médiane sans progression était de 9,5 mois.

Dans le groupe de traitement de deuxième ou troisième intention, les 35 patients ont reçu du tisotumab vedotin à la dose recommandée avec du pembrolizumab 200 mg une fois toutes les 3 semaines à nouveau. Pour un suivi médian de 13 mois, 13 patients ont obtenu une réponse objective, comprenant 2 réponses complètes et les 11 autres une réponse partielle. La durée médiane de la réponse était de 13,8 mois et la survie médiane sans progression était de 5,6 mois, ce qui est tout à fait exceptionnel chez ces patientes avec une maladie très avancée et multi-traitée.

- **NCT03485209, innovaTV 207 (Seagen Inc. 2022a)**

L'essai mondial ouvert de phase II étudie l'innocuité, la tolérance et l'activité du tisotumab vedotin dans les tumeurs solides connues pour exprimer le facteur tissulaire, notamment le cancer colorectal, l'adénocarcinome pancréatique exocrine, le CBNPC squameux et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Le recrutement des patients est en cours. L'étude s'achèvera normalement aux alentours de décembre 2024.

- **NCT04697628, InnovaTV 301 (Seagen Inc. 2022b)**

Cet essai mondial, ouvert, randomisé, de phase III, compare l'efficacité et l'innocuité du tisotumab vedotin avec la chimiothérapie choisie par l'investigateur dans le cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique. Le recrutement des patients est en cours. L'étude s'achèvera normalement aux alentours de mai 2024.

Médicaments	Indication	Phase	Statut	Localisation	Identifiant
Tisotumab vedotin, topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, pemetrexed	Cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique	III	Recrutement	Multinational	NCT04697628, InnovaTV 301
Tisotumab vedotin	Cancer des ovaires résistant au platine	II	En cours	Multinational	NCT03657043, InnovaTV 208
Tisotumab vedotin	Tumeurs solides	II	Recrutement	Multinational	NCT03485209, InnovaTV 207
Tisotumab vedotin	Tumeurs solides avancées	I/II	Terminé	Japon	NCT03913741, InnovaTV 206
Tisotumab vedotin, bevacizumab, pembrolizumab, carboplatine	Cancer du col de l'utérus	I/II	En cours	Multinational	NCT03786081, InnovaTV 205
Tisotumab vedotin	Cancer du col de l'utérus	II	En cours	Multinational	NCT03438396, InnovaTV 204
Tisotumab vedotin	Tumeurs solides	II	Terminé	Royaume-Uni, États-Unis	NCT03245736, InnovaTV 203
Tisotumab vedotin	Tumeurs solides	I/II	Terminé	Multinational	NCT02552121, InnovaTV 202
Tisotumab vedotin	Tumeurs solides	I/II	Terminé	Multinational	NCT02001623, InnovaTV 201

Tableau 6 : Études cliniques menées avec le tisotumab vedotin (ClinicalTrials.gov 2022)

5.2. Discussion

Le cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique possède un mauvais pronostic, avec un taux de survie à 5 ans de 17% (Hong et al. 2020). Ces 5 dernières années, le bevacizumab et la double chimiothérapie (paclitaxel + cisplatine ou carboplatine) ont été les traitements standards de première intention pour le cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique. Malheureusement, une grande majorité des patients rechute après ce traitement et meurt avant de recevoir le traitement de deuxième intention.

La recherche de nouveaux traitements est donc un besoin de santé publique. C'est pourquoi les laboratoires étudient plusieurs molécules à ce sujet, ce qui permettra d'obtenir un choix plus large au niveau des traitements disponibles.

Après l'analyse des 2 études et du début des études en cours, nous constatons que le tisetumab vedotin est prometteur pour le traitement de patients atteints d'un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique. En effet, les résultats des études convergent toutes vers une conclusion commune : le taux de réponses objectives confirmés était de 24% dans les 2 études. Ce taux est largement supérieur aux taux observés dans la plupart des autres traitements disponibles. Et cela s'est confirmé avec l'ouverture de l'essai de phase III et l'autorisation accélérée accordée aux États-Unis en septembre 2021.

La première étude menée par Hong et ses collaborateurs a établi une activité antitumorale favorable et un profil d'innocuité semblable aux autres ADC, si ce n'est qu'en ce qui concerne l'épistaxis et la conjonctivite. D'ailleurs, des protocoles et des mesures d'atténuation ont été mis en place pour limiter notamment le risque d'évènements oculaires. Ces stratégies incluaient l'application de gouttes ophtalmiques lubrifiantes durant tout le traitement, l'administration de gouttes ophtalmiques vasoconstrictrices locales avant le début de la perfusion, le port de coussinets ophtalmiques rafraichissants pendant toute la perfusion et l'application de gouttes ophtalmiques stéroïdiennes pendant 3 jours à compter du jour de la perfusion. Bien que les évènements oculaires soient restés des évènements fréquents, ces mesures ont permis de réduire la gravité de ces évènements (Hong et al. 2020).

La deuxième étude menée par Coleman et ses collaborateurs a démontré de nouveau une activité antitumorale encourageante. Celle-ci s'est également concentrée sur les différents sous-types histologiques de cancers du col de l'utérus. Et les sous-types histologiques traditionnellement difficiles à traiter ont montré des taux de réponses objectives comparables aux taux établis de base pour le tisetumab vedotin (Coleman et al. 2021).

Néanmoins, ces 2 études sont des études à un seul bras. Il est donc difficile de les comparer aux autres traitements où les études sont plus vieilles. Lors de recherches sur les autres traitements, le taux de réponses objectives confirmées était de 14% pour la vinorelbine, 5% pour la gemcitabine et 11% pour le bevacizumab (Coleman et al. 2021). L'étude NCT04697628, InnovaTV 301 comparant le tisetumab vedotin à une autre chimiothérapie permettra d'avoir un avis plus éclairé face aux autres traitements déjà disponibles.

De plus, il est à noter que ces études sont récentes. Cependant, le tisetumab vedotin montre un intérêt dans d'autres tumeurs solides et pourrait donc ouvrir de nouvelles portes dans ces pathologies. Ou en tout cas, cette nouvelle classe biopharmaceutique laisse place à de nombreux espoirs au sein du personnel oncologique.

L'étude NCT03786081, InnovaTV 205 en cours est également à discuter. En effet, elle étudie l'association du tisetumab vedotin à d'autres molécules déjà disponibles. Le taux de réponses objectives confirmées était alors bien supérieur au 24% du tisetumab vedotin seul et atteignait les 55% avec le carboplatine et les 38% avec le pembrolizumab (Seagen Inc. 2021). Les associations tisetumab vedotin-carboplatine et tisetumab vedotin-pembrolizumab semblent donc très efficaces. D'autres études devraient être envisagées pour confirmer cela.

À ce jour, le tisetumab vedotin montre donc une activité antitumorale convaincante et durable chez les patients atteints d'un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique. Les études permettent de se positionner favorablement à la suite de l'essai clinique et de se montrer positif quant à la sortie future de ce nouveau médicament sur le marché. Cependant, il manque encore de données sur le fait d'associer ou non le tisetumab vedotin dans le futur et sur sa place face aux traitements standards actuels. Les études en cours confirmeront ou non ces dernières données manquantes en 2024.

6. Conclusion

Le cancer du col de l'utérus désigne la présence d'une tumeur maligne localisée au niveau du col de l'utérus. Environ 650 femmes sont touchées chaque année par ce cancer, et particulièrement les femmes âgées de 30 à 40. Ce chiffre peut être drastiquement diminué via le dépistage et la vaccination. En effet, une diminution de 90% de l'incidence de cancer du col de l'utérus a été montrée dans les populations vaccinées. Le pharmacien peut jouer un rôle dans ce programme de vaccination. Il peut sensibiliser, conseiller et répondre aux questions des patients.

Le faible taux de réponses des différents traitements est un souci pour la communauté oncologique. Dès lors, les entreprises tentent de trouver de nouvelles molécules apportant un meilleur pronostic.

Les ADC, dont fait partie le tisetumab vedotin, permettent d'espérer dans le futur ce meilleur pronostic pour les personnes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique. La structure du tisetumab vedotin est totalement particulière à cette classe biopharmaceutique, ce qui permet d'affecter uniquement les cellules tumorales, d'où son surnom de « *cheval de Troie* ».

Le tisetumab vedotin a montré des effets indésirables classiques des antinéoplasiques, si ce n'est l'épistaxis ou la conjonctivite. Pour pouvoir les réduire au maximum, des stratégies ont été mises en place.

Dans ce mémoire, nous avons pu rassembler les premières études cliniques menées avec le tisetumab vedotin chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. Les résultats convergent tous vers le même taux de réponses objectives confirmées de 24%. Cela montre donc un profil antitumoral totalement intéressant. C'est pourquoi la phase III de l'étude a débuté en 2021. Il faudra donc attendre 2024 afin de comparer le tisetumab vedotin aux autres chimiothérapies déjà sur le marché lors d'une même étude. Les recherches doivent donc être poursuivies et approfondies.

Que les prochains résultats de l'étude soient positifs ou négatifs, la classe des ADC laisse place à de nouvelles idées pour le traitement du cancer du col de l'utérus et d'autres cancers.

Bibliographie

American Journal of Health-System Pharmacy. 2021. « Tisotumab Vedotin-tftv ». *American Journal of Health-System Pharmacy*, décembre, zxab418. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab418>.

Belgian Cancer Registry. 2018. « Nombres absolus par catégorie d'âges ». 2018. <https://kankerregister.org/default.aspx?Pageld=344>.

Binet Audrey. 2015. « La cryothérapie contre le cancer du col de l'utérus ». 6 octobre 2015. https://www.reflexions.uliege.be/cms/c_397654/fr/la-cryotherapie-contre-le-cancer-du-col-de-l-uterus?part=2.

Birrer, Michael J., Kathleen N. Moore, Ilaria Betella, et Richard C. Bates. 2019. « Antibody-Drug Conjugate-Based Therapeutics: State of the Science ». *Journal of the National Cancer Institute* 111 (6): 538-49. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz035>.

Bourgault Villada, I, M Moyal Barracco, S Berville, M L Bafounta, C Longvert, V Prémel, P Villefroy, et al. 2010. « Human papillomavirus 16-specific T cell responses in classic HPV-related vulvar intra-epithelial neoplasia. Determination of strongly immunogenic regions from E6 and E7 proteins ». *Clinical and Experimental Immunology* 159 (1): 45-56. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04006.x>.

CBIP. 2022. « Médicaments antitumoraux ». 13 juillet 2022. https://www.cbip.be/fr/chapters/7?frag=5827&trade_family=5793.

ClinicalTrials.gov. 2022. « Home - ClinicalTrials.Gov ». 2022. <https://clinicaltrials.gov/>.

Cliniques Universitaires Saint-Luc. 2022. « Hystérectomie élargie ou Wertheim ». Cliniques universitaires Saint-Luc. 2022. <https://www.saintluc.be/fr/service-de-gynecologie-et-d-andrologie-hysterectomie-elargie-ou-wertheim>.

Coleman, Robert L., Domenica Lorusso, Christine Gennigens, Antonio González-Martín, Leslie Randall, David Cibula, Bente Lund, et al. 2021. « Efficacy and Safety of Tisotumab Vedotin in Previously Treated Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (InnovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-Cx6): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study ». *The Lancet. Oncology* 22 (5): 609-19. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00056-5).

Collège Français des Pathologistes. 2014. « Cours : Tumeurs du col utérin ». 2014. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_28/site/html/1.html.

Colombo, Nicoletta, Coraline Dubot, Domenica Lorusso, M. Valeria Caceres, Kosei Hasegawa, Ronnie Shapira-Frommer, Krishnansu S. Tewari, et al. 2021. « Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer ». *New England Journal of Medicine* 385 (20): 1856-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435>.

Denny, Lynette, Rolando Herrero, Carol Levin, et Jane J. Kim. 2015. « Cervical Cancer ». In *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*, édité par Hellen Gelband, Prabhat Jha, Rengaswamy Sankaranarayanan, et Susan Horton. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343648/>.

Drugbank. 2021. « Tisotumab vedotin ». 8 novembre 2021. <https://go.drugbank.com/drugs/DB16732>.

- Eaton, Joshua Seth, Paul E. Miller, Mark J. Mannis, et Christopher J. Murphy. 2015. « Ocular Adverse Events Associated with Antibody–Drug Conjugates in Human Clinical Trials ». *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 31 (10): 589-604. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0064>.
- E-cancer. 2021. « Le col de l'utérus - Cancer du col de l'utérus ». 2021. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus>.
- F. Paulsen, J. Waschke. 2015. « Sobotta - Atlas d'anatomie humaine ». In , 6e édition française-Traduction de la 23e édition allemande, 202-19. Viscères. Lavoisier.
- Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. 2022. « Cancers du col de l'utérus : les traitements et soins de support ». 16 février 2022. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-col-uterus/traitement-cancer>.
- Fondation contre le Cancer. 2021. « Cancer du col de l'utérus ». 2021. <https://www.cancer.be/le-cancer/types-de-cancers/cancer-du-col-de-luterus>.
- Fowler, Josephine R., Elizabeth V. Maani, et Brian W. Jack. 2022. « Cervical Cancer ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/>.
- Fumagalli, I. 2015. « Mise au point sur la curiethérapie utéro- vaginale », 7.
- Gertig, Dorota M, Julia ML Brotherton, Alison C Budd, Kelly Drennan, Genevieve Chappell, et A Marion Saville. 2013. « Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study ». *BMC Medicine* 11 (octobre): 227. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-227>.
- Guide ONCOLOGIK. 2020. « Guide ONCOLOGIK - Prise En Charge Des Cancers Gynécologiques 2020 by RCGE-NEON - Issuu ». 2020. https://issuu.com/rcge-neon/docs/issuu_pocket_gyneco2020.
- Gunnell, Anthony S., Trung N. Tran, Anna Torrång, Paul W. Dickman, Pär Sparén, Juni Palmgren, et Nathalie Ylitalo. 2006. « Synergy between Cigarette Smoking and Human Papillomavirus Type 16 in Cervical Cancer in Situ Development ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 15 (11): 2141-47. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0399>.
- Hafeez, Umbreen, Sagun Parakh, Hui K. Gan, et Andrew M. Scott. 2020. « Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy ». *Molecules* 25 (20): 4764. <https://doi.org/10.3390/molecules25204764>.
- Han, Tae H., Ajay K. Gopal, Radhakrishnan Ramchandren, Andre Goy, Robert Chen, Jeffrey V. Matous, Maureen Cooper, et al. 2013. « CYP3A-Mediated Drug-Drug Interaction Potential and Excretion of Brentuximab Vedotin, an Antibody-Drug Conjugate, in Patients with CD30-Positive Hematologic Malignancies ». *Journal of Clinical Pharmacology* 53 (8): 866-77. <https://doi.org/10.1002/jcph.116>.
- Haute Autorité de Santé. 2016. « AVASTIN (bevacizumab), anticorps monoclonal - Col de l'utérus ». Haute Autorité de Santé. 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658489/fr/avastin-bevacizumab-anticorps-monoclonal-col-de-l-uterus.
- Hong, David S., Nicole Concin, Ignace Vergote, Johann S. de Bono, Brian M. Slomovitz, Yvette Drew, Hendrik-Tobias Arkenau, et al. 2020. « Tisotumab Vedotin in Previously Treated Recurrent or Metastatic Cervical Cancer ». *Clinical Cancer Research* 26 (6): 1220-28. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2962>.
- Hughes, Bethan. 2010. « Antibody-Drug Conjugates for Cancer: Poised to Deliver? Highlighted by Genentech's Recent US Regulatory Submission for Trastuzumab-DM1, Antibody-Drug Conjugation

Technology Could Be Heading for the Mainstream in Anticancer Drug Development ». *Nature Reviews Drug Discovery* 9 (9): 665-68.

Institut National du Cancer. 2022a. « Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Traitements ». 2022. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>.

———. 2022b. « Traitements des lésions précancéreuses - Lésions précancéreuses ». 2022. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Lesions-precancereuses/Traitements-des-lesions-precancereuses>.

J.W. Sellors et R. Sankaranarayanan. 2003. « Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants ». 2003. <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=12.php&lang=2>.

Kavanagh, K, K G J Pollock, A Potts, J Love, K Cuschieri, H Cubie, C Robertson, et M Donaghy. 2014. « Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types ». *British Journal of Cancer* 110 (11): 2804-11. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.198>.

KCE. 2011. « De nouvelles recommandations scientifiques pour la prise en charge du cancer du col de l'utérus : l'attention est aussi portée sur le désir d'enfant et la sexualité ». 2011. <https://kce.fgov.be/fr/de-nouvelles-recommandations-scientifiques-pour-la-prise-en-charge-du-cancer-du-col-de-l%E2%80%99ut%C3%A9rus-l>.

Khongorzul, Puregmaa, Cai Jia Ling, Farhan Ullah Khan, Awais Ullah Ihsan, et Juan Zhang. 2020. « Antibody–Drug Conjugates: A Comprehensive Review ». *Molecular Cancer Research* 18 (1): 3-19. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0582>.

Larousse, Éditions. 2021. « appareil génital féminin - LAROUSSE ». 2021. https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_g%C3%A9nital_f%C3%A9minin/13291.

« Le cancer en chiffres | Fondation contre le Cancer ». 2022. 2022. <https://www.cancer.be/le-cancer/le-cancer-en-chiffres>.

Lee, Sid. 2022. « Trachélectomie élargie ». Société canadienne du cancer. 2022. <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/radical-trachelectomy>.

Luria, Lynette, et Gabriella Cardoza-Favarato. 2021. « Human Papillomavirus ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>.

Markham, Anthony. 2021. « Tisotumab Vedotin: First Approval ». *Drugs* 81 (18): 2141-47. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01633-8>.

Mathe, G., L. O. C. Tran Ba, et J. Bernard. 1958. « Effect on mouse leukemia 1210 of a combination by diazo-reaction of amethopterin and gamma-globulins from hamsters inoculated with such leukemia by heterografts ». *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De l'Academie Des Sciences* 246 (10): 1626-28.

Mello, Vickie, et Renee K. Sundstrom. 2022. « Cervical Intraepithelial Neoplasia ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544371/>.

Nicolaou, Kyriacos C., et Stephan Rigol. 2019. « Total Synthesis in Search of Potent Antibody-Drug Conjugate Payloads. From the Fundamentals to the Translational ». *Accounts of Chemical Research* 52 (1): 127-39. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00537>.

Oncolink. 2021. « Tisotumab Vedotin-tftv (Tivdak™) | Oncolink ». 2021. <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/oncolink-rx/tisotumab-vedotin-tftv-tivdak>.

Ostör, A. G. 1993. « Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review ». *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 12 (2): 186-92.

PDQ Adult Treatment Editorial Board. 2002a. « Cervical Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version ». In *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66058/>.

———. 2002b. « Cervical Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version ». In *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65985/>.

Reis Ana. 2021. « Cleavable versus Non-Cleavable ADC Linker Chemistry ». *ProteoGenix* (blog). 26 juillet 2021. <https://www.proteogenix.science/scientific-corner/adc/best-linker-cleavable-versus-non-cleavable/>.

Research, American Association for Cancer. 2021. « Tisotumab Vedotin Yields Responses as Second-Line Cervical Cancer Therapy ». *Cancer Discovery* 11 (6): 1319-1319. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-RW2021-061>.

Schiffman, Mark, et Diane Solomon. 2013. « Cervical-Cancer Screening with Human Papillomavirus and Cytologic Cotesting ». Édité par Caren G. Solomon. *New England Journal of Medicine* 369 (24): 2324-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1210379>.

Schwartz, Lawrence H., Saskia Litière, Elisabeth de Vries, Robert Ford, Stephen Gwyther, Sumithra Mandrekar, Lalitha Shankar, et al. 2016. « RECIST 1.1-Update and Clarification: From the RECIST Committee ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 62 (juillet): 132-37. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>.

Sciensano.be. 2019. « Le cancer du col de l'utérus répertorié dans le monde entier ». 2019. <https://www.sciensano.be/fr/coin-presse/le-cancer-du-col-de-luterus-repertorie-dans-le-monde-entier>.

Seagen Inc. 2021. « A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination With Other Agents in Subjects With Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer ». Clinical trial registration NCT03786081. [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03786081](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03786081).

———. 2022a. « Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors ». Clinical trial registration NCT03485209. [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485209](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485209).

———. 2022b. « A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Tisotumab Vedotin vs Investigator's Choice Chemotherapy in Second- or Third-Line Recurrent or Metastatic Cervical Cancer ». Clinical trial registration NCT04697628. [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697628](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697628).

Sheyi, Rotimi, Beatriz G. de la Torre, et Fernando Albericio. 2022. « Linkers: An Assurance for Controlled Delivery of Antibody-Drug Conjugate ». *Pharmaceutics* 14 (2): 396. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020396>.

Thomas, Anish, Beverly A Teicher, et Raffit Hassan. 2016. « Antibody–drug conjugates for cancer therapy ». *The Lancet. Oncology* 17 (6): e254-62. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30030-4).

U.S. Department of Health and Human Services. 2017. « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) », 155.

Wahab, Ahsan, Abdul Rafae, Kamran Mushtaq, Adeel Masood, Hamid Ehsan, Maria Khakwani, et Aqsa Khan. 2021. « Ocular Toxicity of Belantamab Mafodotin, an Oncological Perspective of Management in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma ». *Frontiers in Oncology* 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.678634>.

World Health Organization. 2014. *WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in Situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization*. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206775/>.

Zhao, S., H. Chen, et F. H. Zhao. 2022. « Global guidelines for cervical cancer and precancerous lesions treatment: a systematic review ». *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 102 (22): 1666-76. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20211106-02466>.

Le cancer du col de l'utérus désigne la présence d'une tumeur maligne localisée au niveau du col de l'utérus. Environ 650 femmes sont touchées chaque année par ce cancer. Les traitements actuellement disponibles sont : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, et plus récemment les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Le choix s'établit en fonction du stade du cancer. Malheureusement, le pronostic des patientes métastatiques reste extrêmement sombre. C'est pourquoi de nouvelles molécules sont en cours d'études, et parmi celles-ci, certaines sont prometteuses, notamment le tisotumab vedotin. En effet, ce médicament présente une activité antitumorale cliniquement significative et durable chez les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique.

Ce travail introduira le cancer du col de l'utérus et les traitements standards actuels. Il se concentrera ensuite sur le tisotumab vedotin, avec sa structure particulière et son mécanisme d'action. Enfin, il répondra à la question principale de ce mémoire en passant en revue les premières études cliniques et celles en cours.

~~~~~

Cervical cancer refers to the presence of a malignant tumour located in the cervix. Approximately 650 women are affected each year by this cancer. The treatments currently available are : surgery, radiotherapy, chemotherapy, and more recently targeted therapies and immunotherapy. The choice is based on the stage of the cancer. Unfortunately, the prognosis for metastatic patients remains extremely poor. This is why new molecules are being studied, and among these, some are promising, notably tisotumab vedotin. Indeed, this drug exhibits clinically significant and durable anti-tumour activity in women with recurrent or metastatic cervical cancer.

This work will introduce cervical cancer and current standard treatments. It will then focus on tisotumab vedotin, with its specific structure and mechanism of action. Finally, it will answer the main question of this thesis by reviewing the first clinical studies and those in progress.