

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°15 – 23/12/2025

Actualités sur les CBNPC Kras mutés

Pr Pascale TOMASINI – AP-HM, Marseille

Physiopathologie

- KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) est une petite GTPase (guanosine triphosphatase) intracytoplasmique impliquée dans la survie, la progression et la migration cellulaires [1]. Elle existe sous une forme inactive liée au GDP (guanosine diphosphate) et sous une forme active liée au GTP (guanosine triphosphate). Elle est située à la face interne de la membrane cellulaire et joue un rôle d'interrupteur pour relayer le signal depuis les récepteurs transmembranaires activés jusqu'aux effecteurs intracytoplasmiques [2]. Ainsi, une fois activée, la protéine KRAS active à son tour des voies de signalisation cytoplasmiques comme la voie RAF/MEK/ERK ou la voie PI3K/AKT/mTOR [3].
- Les mutations de *KRAS* entraînent une activation constitutionnelle de la protéine, responsable de la croissance, de la prolifération et de la survie tumorales [4]. Ces mutations touchent surtout les codons 12 (82%), 13 (14%) et 61 (2%) [5].

Données épidémiologiques

- *KRAS* est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) après TP53. Les mutations de *KRAS* sont en effet retrouvées dans 30% des adénocarcinomes [6] et 5% des cancers épidermoïdes bronchiques [7]. Elles sont souvent associées à un mauvais pronostic [8].
- Les mutations de *KRAS* sont en général plus fréquentes chez les patients fumeurs, notamment les mutations de type G12C. Cependant, les mutations de type G12D sont plus fréquentes chez les non-fumeurs [9].

Traitements

- Dans le passé, après de nombreuses tentatives infructueuses pour développer des thérapies ciblées dirigées directement contre KRAS, les stratégies mises en œuvre pour cibler la voie de KRAS ont tenté d'inhiber soit les molécules responsables de l'activation de KRAS soit les molécules situées en aval de la voie de signalisation [10]. Cependant ces stratégies ont été des échecs. Plus récemment, une inhibition directe de KRAS a pu être obtenue en s'intéressant spécifiquement aux mutations de *KRAS* de type G12C. En effet, plusieurs inhibiteurs de KRAS G12C ont été développés :
- Le **sotorasib** a été le premier médicament de cette classe et le premier à faire preuve de son activité en phase III avec la publication de l'étude Code Break 200 [11]. Dans cette étude le sotorasib était comparé au docetaxel chez 345 patients atteints de CBNPC avec mutation de *KRAS* G12C prétraités par sel de platine et inhibiteur de PD(L)1. La SSP était plus longue dans le bras sotorasib que dans le bras docetaxel (5,6 versus 4,5 mois respectivement, HR 0.66 [0.51-0.86]; $p=0.0017$). Cependant aucune différence de survie globale n'a été mise en évidence: 10,6 mois pour le sotorasib versus 11,3 mois pour le docetaxel (HR 1,01, 95 CI, 0,77-1,33). Le sotorasib était mieux toléré, avec 11% d'effets secondaires sévères liés au traitement versus 23% avec le docetaxel. Depuis, une étude française de vraie vie a rapporté un taux d'arrêt du sotorasib pour toxicité de 16.5%, avec notamment un taux de toxicité hépatique de grade 3 et 4 de 5.5% [12].
- L'**adagrasib** a aussi fait la preuve de son efficacité pour le traitement des patients atteints de CBNPC avec mutation de *KRAS* G12C prétraités. En effet, dans l'essai de phase III KRYSTAL-12, la SSP était plus longue avec l'adagrasib qu'avec le docetaxel (5,5 versus 3,8 mois respectivement, HR 0.58 [0.45-0.76]; $p=0.0001$) [13].

- **L'olomorasib** est un inhibiteur de KRAS G12C de deuxième génération qui a montré un taux de réponse de 39% et une SSP de 6 mois chez des patients atteints de CBNPC mutés KRAS G12C prétraités y compris par un premier inhibiteur de KRAS G12C [14].

- **Le divarasib**, un autre inhibiteur covalent de KRAS G12C, est également en cours de développement. Dans une étude de phase 1 d'escalade de dose chez 137 patients dont 60 avec CBNPC, le divarasib a montré un profil de tolérance acceptable, avec un taux d'effets secondaires de grade 3 ou plus de 11%. Chez les patients atteints de CBNPC, le taux de réponse était de 53.4% [IC95% 39.9%-66.7%] [15].

- D'autres inhibiteurs de KRAS G12C de deuxième génération sont en développement, pour certains uniquement en Chine à l'heure actuelle.

- Enfin, pour aller plus loin dans l'inhibition de KRAS et améliorer le pronostic des patients atteints de CBNPC avec mutation de KRAS, plusieurs stratégies sont étudiées :

- La combinaison d'un inhibiteur de KRAS G12C avec une chimiothérapie ou une immunothérapie par anti PD(L)-1. En effet, dans l'essai CodeBreak 101, le sotorasib a montré un taux de réponse de 65% [IC95%, 46.5–80.3] et une SSP médiane de 10,8 mois [IC95%, 5,4–NE] en combinaison à la chimiothérapie [16]. L'essai CodeBreak 202, comparant le sotorasib et le pembrolizumab en combinaison à une chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC PD-L1<1% en première ligne thérapeutique est en cours. Par ailleurs, en combinaison avec une immunothérapie par pembrolizumab ou atezolizumab, le sotorasib a montré un taux de réponse de 29% et une durée médiane de réponse de 17.9 mois. La principale limite était le taux d'hépatite de grade 3 et plus liée au traitement, observée chez 60 à 79% des malades [17]. De même, la combinaison d'olomorasib et pembrolizumab était responsable d'effets secondaires de grade 3 et plus chez 33.3% des malades (essentiellement des diarrhées et élévation des transaminases). Le taux de réponse était prometteur 57.1%) avec cette combinaison [18].

- **Le développement d'inhibiteurs pan-RAS**, qui vont cibler toutes les mutations des gènes RAS et pas uniquement la mutation KRAS G12C. Ainsi, le daraxonrasib est un inhibiteur tri-complexe des protéines RAS mutées ou non. Il a montré des résultats encourageants en monothérapie chez des patients atteints de CBNPC avec mutation de RAS prétraités avec un taux de réponse de 28% et une SSP médiane de 9.8 mois [19]. Une étude de phase 3 est en cours, comparant le daraxonrasib au docetaxel dans cette population.

Références

- Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008 Jul;9(7):517-531.
- Vigil D1, Cherfils J, Rossman KL et al. Ras superfamily GEFs and GAPs: validated and tractable targets for cancer therapy? Nat Rev Cancer. 2010 Dec;10(12):842-857.
- Mitin N, Rossman KL, Der CJ. Signaling interplay in Ras superfamily function. Curr Biol. 2005 Jul 26;15(14):R563-74.
- Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc. 2009 Apr 15;6(2):201-205.
- Khan I, Rhett JM, O'Bryan JP. Therapeutic targeting of RAS: New hope for drugging the "undruggable". Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020 Feb;1867(2):118570.
- Ding L, Getz G, Wheeler DA et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. Nature. 2008 Oct 23;455(7216):1069-1075.
- Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. Oncogene. 2012 Nov 15;31(46):4811-4814.
- Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieve D, Mosser J, Lena H, Ouafik L, Besse B, Rouquette I, Westeel V, Escande F, Monnet I, Lemoine A, Veillon R, Blons H, Audigier-Valette C, Bringuier PP, Lamy R, Beau-Faller M, Pujol JL, Sabourin JC, Penault-Llorca F, Denis MG, Lantuejoul S, Morin F, Tran Q, Missy P, Langlais A, Milleron B, Cadranet J, Soria JC, Zalcman G; Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (ICT). Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):1415-1426.
- Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, Brzostowski EB, Riely GJ, Kris MG, Zakowski MF, Ladanyi M. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. Clin Cancer Res. 2012 Nov 15;18(22):6169-77.
- Tomasini P, Walia P, Labbe C, Jao K, Leigh NB. Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer. Oncologist. 2016 Dec;21(12):1450-1460.
- de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, Wolf J, Schuler M, Lena H, Skoulidis F, Yoneshima Y, Kim SW, Linardou H, Novello S, van der Wekken AJ, Chen Y, Peters S, Felip E, Solomon BJ, Ramalingam SS, Dooms C, Lindsay CR, Ferreira CG, Blais N, Obizor CC, Wang Y, Mehta B, Varrieur T, Ngarmchamnanrith G, Stollenwerk B, Waterhouse D, Paz-Ares L; CodeBreak 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 Mar 4;401(10378):733-746.
- Wislez M, Mascaux C, Cadranet J, Thomas QD, Ricordel C, Swaldz A, Pichon E, Veillon R, Gounant V, Rousseau-Bussac G, Madroszyk A, Daniel C, Ravoire M, Metivier AC, Fournel P, Missy P, Morin F, Guisier F, Westeel V. Real-world effectiveness and tolerability of sotorasib in patients with KRAS G12C-mutated metastatic non-small cell lung cancer: The IFCT-2102 Lung KG12Ci study. Eur J Cancer. 2025 Mar 26;219:115301.
- Barlesi F, Yao W, Duruisseaux M, Doucet L, Martinez AA, Gregorc V, Juan-Vidal O, Lu S, De Bondt C, de Marinis F, Linardou H, Kim YC, Jotte R, Felip E, Lo Russo G, Reck M, Michenzie MF, Yang W, Meade JN, Korytowsky B, Mok TSK; KRYSTAL-12 Investigators. Adagrasib versus docetaxel in KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer (KRYSTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025 Aug 9;406(10503):615-626.
- Heist RS, Koyama T, Murciano-Goroff YR, Hollebecque A, Cassier PA, Han JY, Tosi D, Sacher AG, Burns TF, Spira AIGomez-Roca CA, Shimizu T, Ammakannavar NR, Sabari JK, Nagasaka M, Fink AA, Chen A, Willard MD, Oxnard GR, Kuboki Y. Pan-tumor activity of olomorasib (LY3537982), a second-generation KRAS G12C inhibitor (G12Ci), in patients with KRAS G12C-mutant advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2024;42(20):2024.
- Sacher A, LoRusso P, Patel MR, Miller WH Jr, Garralda E, Forster MD, Santoro A, Falcon A, Kim TW, Paz-Ares L, Bowyer S, de Miguel M, Han SW, Krebs MG, Lee JS, Cheng ML, Arbour K, Massarelli E, Choi Y, Shi Z, Mandelkar S, Lin MT, Royer-Joo S, Chang J, Dharia NV, Schutzman JL, Desai J; GO42144 Investigator and Study Group. Single-Agent Divarasib (GDC-6036) in Solid Tumors with a KRAS G12C Mutation. N Engl J Med. 2023 Aug 24;389(8):710-721.
- Li BT, Clarke JM, Felip E, Ruffinelli JC, Garrido P, Zugazagoitia J, Goldberg SB, Ramalingam SS, Victoria I, Puri S, Gandara DR, Kormany W, Edmonds S, Palmer K, Gupta RG, Govindan R. Sotorasib plus carboplatin and pemetrexed in KRAS G12C advanced NSCLC: Updated analysis from the international CodeBreak 101 trial. J Clin Oncol. 2024;42(20):2024.
- Li BT, Falchook GS, Durm GA, Burns TS, Skoulidis F, Ramalingam SS, Spira A, Bestvina CM, Goldberg SB, Veluswamy R, Iams WT, Chiappori AA, Lemech CR, Meloni AR, Ebiana V, Dai T, Gauto DM, Varrieur TL, Snyder WJ, Govindan R. CodeBreak 100/101: First Report of Safety/Efficacy of Sotorasib in Combination with Pembrolizumab or Atezolizumab in Advanced KRAS p.G12C NSCLC. Journal of Thoracic Oncology, Volume 17, Issue 9, S10 - S11.
- Burns TF, Ammakannavar NR, Hollebecque A, Lee DH, Koyama T, Cassier PA, Italiano A, Han JY, Singhal N, Takeuchi S, Heist RS, Deming D, Spira A, Chu Q, Sacher A, Fujiwara Y, Chisamore MJ, You AX, McNeely SC, Fink A, Chen A, Oxnard GR, Willard MD, Murciano-Goroff YR, Dragnev KH. Efficacy and Safety of Olomorasib in Combination with Pembrolizumab in Treatment of Patients with KRAS G12C-Mutant Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2025 Nov 28;S1556-0864(25)02936-3.
- Punekar SR, Hong DS, Luo J, Ou SHI, Johnson ML, Spira A, Garrido-Laguna I, Goldman JW, Herzberg B, Saltos A, Mitra P, Hegde A, Vora R, Hiremath M, Arbour KC. Safety and clinical activity of daraxonrasib (RMC-6236) in RAS mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Thoracic Oncology, Volume 20, Issue 3, S10 - S11.

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver	Mutation	Acces précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
ALK	Réarrangement	En cours	Neladalkib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé uniquement à l'essai clinique ALKOVE_1)					
EGFR	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	En cours	Osimertinib	Accès précoce post-AMM	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine	Post RT-CT				
	Exon 20	Oui	Amivantamab	AAC	<u>1L en association avec la CT (schéma papillon) https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant#</u>	1	1	CHRYSLIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
						2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
						2/+	3	WU-KONG28	SUNVOZERTINIB vs CT	NCT05668988
						3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022
						2	2	REZILIEN T2	Zipalertinib	NCT05967689
						1	3	REZILIEN T3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773
	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	Oui	Amivantamab	AAP	<u>En association avec la CT (carboplatine-pemetrexed: schéma mariposa 2) après échec ITK EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant</u>	2				

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver	Mutation	Acces précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Ph as e	Nom	Descriptive	NCT
MET	Mutation saut d'exon 14	OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	3	GEOME TRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072
						2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
	Amplification / Hyperexpressi on de MET	oui	Telisotuzu mab Vedotin	AAC	<u>CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire : *En situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement</u> *Amplification c-met ou surexpression c-met caractérisée par IHC *Absence de mutation EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/telisotuzumab-vedotin#	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	2	LUMINOSITY	Telizotuzumab vedotin	NCT03539536
	altération MET chez EGFR +					post osime rtinib	3	SAFFRO N	savolitinib+osi mertinib vs CT	NCT05261399
						post osime rtinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771
NGR	Fusion	Oui	Zenocutuz umab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzuma b	NCT02912949
			Seribantu mab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#					
		Oui	Lurbinecte din	AAC	E-SATURNE					
ROS	Fusion	Oui	Zidesamtin ib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé uniquement à l'essai clinique ARROS-1)	1/	2	REPOR OS	Repotrectinib	NCT06552234
NTRK	Fusion	Non			-	2/+	1/2	TRIDEN T-1	Repotrectinib	NCT03093116