



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°17 – 25/06/2026

Mutations type insertion de l'exon 20 de EGFR

Dr Thomas PIERRET – Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon

Physiopathologie

- Le gène EGFR présente 5 exons, dont l'exon 19, 20 et 21, codants pour un récepteur tyrosine kinase. Le ligand est l'EGF (epiderme growth factor). Le récepteur EGFR a un rôle essentiel dans la survie, la migration, l'adhérence et la prolifération. La fixation de son ligand active les voies de signalisation intracellulaire PI3K/AKT/mTOR qui favorise la survie cellulaire et la voie des MAP kinases qui favorise la prolifération cellulaire. L'EGFR est aussi exprimé par les cellules épithéliales pulmonaires, cutanées et digestives normales.
- Les mutations EGFR sont habituellement mutuellement exclusives de la présence d'autres drivers oncogéniques. Elles ont pour conséquence une activation constitutive de la tyrosine kinase indépendamment de la fixation de son ligand. Cela conduit un signal excessif et incontrôlé de la survie, de la prolifération cellulaire et de la croissance tumorale.
- Dans les cancers pulmonaires, plusieurs altérations dans l'exon 20 de EGFR sont décrites dont deux ont un intérêt thérapeutique :

Les mutations type insertions de l'exon 20 de l'EGFR : Il s'agit d'une insertion ou duplication de 1 à 7 AA entre les acides aminés D761 et C775. Cette mutation/insertion crée un obstacle stérique au site de fixation de la molécule de ITK de 1ère génération avec un rétrécissement de la poche ATP.

Mutation ponctuelle T790M de l'EGFR exon 20 : Mécanisme souvent retrouvé comme mutation de résistance à l'utilisation d'un ITK de 1ère ou 2nd génération (50%). L'utilisation d'un ITK de 3ème génération type osimertinib peut permettre de nouveau une activité anti tumorale. Cette mutation peut aussi être retrouvée de novo dès l'entrée dans la maladie. Elle peut aussi dans de rares cas être d'origine constitutionnelle (maladie génétique familiale) (0.3%).

Données épidémiologiques

- Les mutations insertions de l'exon 20 de l'EGFR** sont décrites chez 9-11 % des patients présentant une mutation EGFR (1,2). On retrouve ces mutations chez 2-3% des patients avec un cancer pulmonaire. Plus de 100 mutations/insertions sont connues (3,4) et la sensibilité de détection de la mutation dépendra de la technique utilisée (NGS versus PCR). Lors d'utilisation de la technique PCR, il est possible que plus de la moitié des mutation-insertions de l'exon 20 ne soient pas couvertes. La technique de référence est le NGS. Comme les patients avec des mutations de l'EGFR des exons 19 et 21, il s'agit plus souvent de patients non-fumeurs ou petits fumeurs, porteurs d'adénocarcinome. Les métastases cérébrales sont fréquentes au diagnostic (20-30%) ou à progression (35-44%) (5).



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Evolution thérapeutique:

- ✿ Le traitement par chimiothérapie à base de sels de platine et pemetrexed et amivantamab (double anticorps anti MET et EGFR) est le standard thérapeutique (ORR 73%, PFS 11.4 mois, OS Non attente) en première ligne (6).
- ✿ Aucune efficacité de l'immunothérapie seule ou en combinaison n'est rapportée (1).
- ✿ La mutation/insertion 763_764insFQEA est la seule mutation rapportée comme sensible aux inhibiteurs de l'EGFR de 1ere , 2^{nde} et 3eme génération connus (7).
- ✿ Le sunvozertinib, firmonertinib et zipalertinib, trois nouvelles molécules actuellement en essai clinique de phase III semblent avoir une activité intéressante et une potentielle activité cérébrale (9). Le sunvozertinib en première ligne a montré un avantage par rapport à la chimiothérapie en terme de PFS (10,3 vs 7,5 mois) et taux de réponse (59%)(10).

Référentiels et essais cliniques en cours :

- ✿ Dans le cas d'une mutation de l'exon 20 de l'EGFR hors T790M, le référentiel AURA recommande la combinaison carboplatine pemetrexed et amivantamab suivie d'une maintenance par pemetrexed et amivantamab.
- ✿ **Hors essai clinique, il n'y a pas d'accès précoce à ce jour aux thérapies ciblées contre les mutations / insertions de l'exon 20 de l'EGFR.**

Nous sommes en attente des résultats de phase III des thérapies ciblées (sunvozertinib et firmonertinib) vs chimiothérapie standard ou de l'association chimiothérapie en combinaison au zipalertinib vs chimiothérapie (REZILIENT 3).



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

🦋 Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Onco génique	Mutation	Accès 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 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 résecable (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)</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant#	1	1	CHRYSA LIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776	
		Non	Sunvozertinib	AAC	Depuis 25/03/2026. Les initiations de traitement ne peuvent désormais plus être réalisées dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel (AAC). Le laboratoire met à disposition son produit uniquement pour les renouvellements.	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	REZILIENT 2	Zipalertinib	NCT05967689
							1	3	REZILIENT 3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773
						1	3	FURVENT	Furmonertinib vs CT	NCT05607550	
	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</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant	2					



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

🦋 Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
MET		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	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072
		2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877				
	Amplification / Hyperexpression de MET	oui	Telisotuzumab Vedotin	AAC	CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire : *En situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement *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	Telisotuzumab vedotin	NCT03539536
						altération MET chez EGFR +				
post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+osimertinib vs CT	NCT05261399						
post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771						
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949
			Seribantumab	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#					
		Oui	Lurbinectedin	AAC	E-SATURNE					
ROS	Fusion	Oui	Zidesamtinib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ARROS-1)	1/	2	REPOROS	Repotrectinib	NCT06552234
NTRK	Fusion	Non				2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116