



ONCO-Addict



La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°4 – 22/03/2023



Focus sur KRAS

Dr 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].



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

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 sont en cours de développement :

Le sotorasib a été le premier médicament de cette classe et est le plus avancé dans son développement, avec la publication récente de l'étude de phase III 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]; $p=0,0017$). Le taux de réponse objective était significativement meilleur avec le sotorasib (28,1% vs 13,2% , $p<0,001$). 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.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Depuis avril 2022, le sotorasib était disponible en accès précoce dans cette indication. En juillet 2022, L'ANSM a rendu un avis favorable à son remboursement. Il est actuellement accessible par une demande d'accès précoce.

- Actuellement, le sotorasib est toujours en cours d'étude en première ligne ou en combinaison.
- 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 I/II KRYSTAL-1, le taux de réponse objective était de 42,9%, la durée médiane de réponse de 8,5 mois, la SSP de 6,5 mois et la SG de 12,6 mois [12]. L'adagrasib fait actuellement l'objet d'une étude de phase III versus docetaxel dans cette population (essai KRYSTAL-12) et est aussi étudié en combinaison.
- Deux autres inhibiteurs de KRAS K12C sont actuellement en développement (JDQ443 et LY3537982). Le JDQ 443 fait notamment l'objet d'études de phase II en association avec un inhibiteur de SHP2 pour contrer un des mécanismes de résistance connu aux inhibiteurs de KRAS G12C.
- Malheureusement, à ce jour, il n'existe pas d'inhibiteur sélectif des autres mutations de KRAS. Des résultats préliminaires d'essai de phase I/II en cours combinant une double inhibition de RAF et MEK en combinaison avec le defactinib suggèrent que cette combinaison pourrait être particulièrement efficace chez les patients avec mutation de KRAS G12D et G12V (NCT04620330). Cependant, ces résultats sont à confirmer.

1.Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 Jul;9(7):517-531. 2.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. 3.Mitin N, Rossman KL, Der CJ. Signaling interplay in Ras superfamily function. *Curr Biol.* 2005 Jul 26;15(14):R563-74. 4.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. 5.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. 6.Ding L, Getz G, Wheeler DA et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2008 Oct 23;455(7216):1069-1075. 7.Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene.* 2012 Nov 15;31(46):4811-4814. 8.Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre 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 (IFCT). *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1415-1426. 9.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. 10.Tomasini P, Walia P, Labbe C, Jao K, Leighl NB. Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2016 Dec;21(12):1450-1460. 11.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, Obiozor 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. 12.Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, Johnson ML, Sabari JK, Leventakos K, Yau E, Bazhenova L, Negrão MV, Pennell NA, Zhang J, Anderes K, Der-Torossian H, Kheoh T, Velastegui K, Yan X, Christensen JG, Chao RC, Spira AI. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med.* 2022 Jul 14;387(2):120-131.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
EGFR	Exon 20	Oui	Amivantamab	Accès précoce post AMM	https://www.atujanssen.com/amivantamab/	2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Oui	Mobocertinib	AAC	https://ansm.sante.fr/table-au-acces-derogatoire/mobocertinib					
		Oui	Poziotinib	AAC	https://ansm.sante.fr/table-au-atun/poziotinib-2-mg-comprime					
					-	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
FGFR		Non	Pemigatinib		-	2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807
		Non	Erdafitinib		-	2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/table-au-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
KRAS	G12C	Oui	Sotorasib	AAP	https://atucohortesotorasib.bepatientsolutions.com	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695
						2	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135
	3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725					
	G12V					2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330
HER 2		Non	Trastuzumab deruxtecan		<u>aucun accès possible hors essais</u>	2/+	2	DESTINY-Lung 02	Trastuzumab deruxtecan (2 posologies)	NCT04644237
						1	3	DESTINY-Lung 04	Trastuzumab Deruxtecan vs Standard of Care Treatment	NCT05048797
						1/+	1b/2	DS8201-A-U106	Trastuzumab deruxtecan et Pembrolizumab	NCT04042701
						2/+	1	TAS2940-101	TAS2940	NCT04982926
						2/+	1/2	MasterKey-01	BDTX-189	NCT04209465
					2 ou 3	3	PYRAMID-1	Pyrotinib vs docetaxel	NCT04447118	



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
MET	Saut Exon 14	NON	Capmatinib		<u>Avis défavorable au remboursement</u>	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		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
	Amplification / Hyperexpression de MET					2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
						1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
altération MET chez EGFR +					post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703	
					post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771	
NRG-1	Fusion	Oui ?	Zenocutumab		Contacteur LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE					NCT02912949
			Seribantumab		Contacteur LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE	2/+	1/2	MCLA-128-CL01	Zenocutumab	



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/ableau-acces-derogatoire/bms-986158#					
NTRK	Fusion	Non	Entrectinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267
		Oui	Repotrectinib	AAC	https://ansm.sante.fr/ableau-acces-derogatoire/repotrectinib	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116
RET	fusion	Non	Selpercatinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>	1	3	LIBRETTO-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou - pembrolizumab	NCT04194944
						1	3	AcceleRET-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972
						1 ou 2	1/2	LIBRETTO-001	multiples doses de selpercatinib	NCT03157128
			1/+			1/2	LIBRETTO 201	Programme d'accès élargi (PAE) multicentrique pour le traitement de patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques RET+	NCT03157128	
			1			3	LIBRETTO-432	selpercatinib vs placebo en adjuvant après tt local	NCT04819100	