

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction
Newsletter N°6 – 26/09/2023

Focus sur EGFR mutation insertion de l'exon 20

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 intra cellulaire 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/insertions de l'exon 20 de l'EGFR : Il s'agit d'une insertion ou duplication de 1 à 7 AA entre 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 T790M de l'EGFR exon 20 : Mécanisme souvent retrouvé comme mutation de résistance à l'utilisation d'un ITK de 1^{ère} 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 très rarement 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). La technique PCR a une très faible sensibilité et plus de la moitié des mutation-insertions de l'exon 20 ne sont pas retrouvés par cette technique. 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 reste le standard thérapeutique (ORR 25.7%, PFS 5.6 mois, OS 18.3 mois) 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 1^{ère}, 2^{nde} et 3^{ème} génération connus ([https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30390-7/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30390-7/pdf))
- ✿ Le double anticorps anti MET et anti EGFR, l'amivantamab présente un taux de réponse de 40% et une SSP médiane de 8.3 mois (7). Son utilisation en première ligne via l'essai clinique de phase III PAILLON (NCT04538664) améliore la SSP selon un press-release de juillet 2023. En conséquence, cela pourrait possiblement le placer en première ligne en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine chez un patient métastatique avec mutation insertion de l'EGFR exon 20.
- ✿ Le mobocertinib a un taux de réponse de 28%, SSP médiane de 7.3 mois cependant les diarrhées (23%) de grade III-IV conduisent fréquemment à la réduction ou arrêt du traitement (8).
- ✿ Le sunvozertinib et CLN-081 (zipalertinib), deux nouvelles molécules actuellement en essai clinique précoce semblent avoir une activité plus intéressante et une potentielle activité cérébrale (9).

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 une inclusion dans un essai thérapeutique dès la première ligne.
- ✿ Hors essai clinique, il n'y a plus d'accès précoce à ce jour aux thérapies ciblées contre les mutations / insertions de l'exon 20 de l'EGFR. Aucune thérapie ciblée (mobocertinib, amivantamab, poziotinib), n'est remboursée par les collectivités.

Le Mobocertinib est disponible en accès compassionnel après un traitement de première ligne par chimiothérapie et naïfs de tout autre traitement, pour des patients qui ne sont pas éligibles pour raison médicale à une autre thérapie approuvée en 2^{ème} ligne.

L'amivantamab ainsi que le poziotinib ne sont plus disponibles en accès précoce ou compassionnel.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Oncogénique			Molécule	Accès précoce Pré AMM		Essai				
						Ligne	Phase	Nom	Description	NCT
EGFR	Exon 20	Non	Amivantamab		<u>aucun accès possible hors essais</u>	2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Oui	Mobocertinib	AAC	https://ansm.sante.fr/tables/eau-acces-derogatoire/mobocertinib					
		Non	Poziotinib		-					
		Non	furmonertinib		-	1	3	FURVENT	furmonertinib	NCT05607550
					-	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
					-	3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022
FGFR		Non	Pemigatinib		-	2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807
		Oui	Erdafitinib		-	2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tables/eau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
KRAS	G12C	Non	Sotorasib		-	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695
					-	3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725
	Oui	Adagrasib	AAC	https://ansm.sante.fr/tables/eau-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime	2/+	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135	
							ADEPPT	Adagrasib in Patients With KRASG12C-mutant NSCLC, Including the Elderly (≥70 Years) or Patients With Poor PS	NCT05673187	
	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
								MasterKey-		



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Oncogénique	Mutation		Altération moléculaire	Accès précoce Pré AMM	Essai												
					Ligne	Phase	Nom	Description	NCT								
MET	Saut Exon 14	NON	Capmatinib		Avis défavorable au remboursement https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992							
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099							
						2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776							
		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						
							2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224						
							2/3	2	LUMINOSITY	Telizotuzumab vedotin	NCT03539536						
							altération MET chez EGFR +						post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703
													post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	MCLA-128-CLO1	Zenocutuzumab	NCT02912949							
			Seribantumab							Contacter LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE							
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#												
NTRK	Fusion	Non	Entrectinib		aucun accès possible hors essais	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267							
		Oui	Repotrectinib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/repotrectinib	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116							
RET	fusion RET	Non	Selpercatinib		aucun accès possible hors essais	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								
ROS	Fusion	Oui	Repotrectinib	AAC	CBNPC avancé ou métastatique ROS1+, chez l'adultes après une 1ère ligne de Crizotinib												