

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°9 – 25/07/2024

Focus sur Mutations rares de l'EGFR hors insertions de l'exon 20 (G719X exon 18, S768I exon 20, L861Q exon 21)

Dr Hubert Curcio – Centre François Baclesse, Caen

Physiopathologie

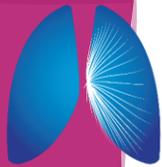
- L'EGFR est un récepteur à tyrosine kinase transmembranaire de la famille ErbB dont la fixation avec ses ligands de la famille de l'EGF ou du TGF α entraîne une homo ou hétéro-dimérisation avec activation de la voie des MAPkinases et de la voie PI3K/AKT/mTOR.
- La présence de mutations activatrices au niveau du domaine tyrosine kinase intracellulaire entraîne une hyperactivation de ces voies de signalisation, avec pour effet la survie et la prolifération cellulaire.

Données épidémiologiques

- Les mutations rares de l'EGFR représentent entre 5 et 10% des mutations activatrices de l'EGFR des CBNPC. Les mutations rares les plus « fréquentes » sont les insertions de l'exon 20 (Détailées dans la Newsletter de Septembre 2023) et le groupe constitué par les mutations G719X dans l'exon 18 (0.9-4.8%), S768I dans l'exon 20 (0.5-2.5%) et L861Q dans l'exon 21 (0.5-3.5%). Elles sont souvent exclusives avec les autres anomalies activatrices des CBNPC mais peuvent parfois être retrouvées associées, en particulier aux mutations habituelles de l'EGFR (L858R et del19), on parle alors dans ce cas de mutation composite (compound mutation) de l'EGFR, ce qui complique l'interprétation des données et la prévision de la sensibilité aux thérapies ciblées.
- La recherche de ces mutations se fait par séquençage de l'ARN ou de l'ADN tumoral. Les techniques de diagnostic rapide type Idylla permettent d'obtenir un résultat avec toutefois un risque de faux positif et de faux négatif. Une analyse NGS permet de rechercher les co-mutations de l'EGFR et sur d'autres gènes comme TP53.

Evolution thérapeutique:

- De par leur faible fréquence, peu de données sont disponibles sur la sensibilité de ces anomalies aux ITK (inhibiteurs de tyrosine kinase) de l'EGFR. Il faut toutefois noter une moins bonne efficacité des ITK de 1ère génération (gefitinib et erlotinib) sur ces mutations.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

En dehors de séries rétrospectives, la principale donnée disponible était l'analyse post-hoc de 2015 sur les patients inclus avec mutation rare de l'EGFR dans les études prospectives de première ligne LUX-Lung 2 (phase 2 monobras de l'afatinib), LUX-Lung 3 (phase 3 de l'afatinib vs cisplatine/pemetrexed) et LUX-Lung 6 (phase 3 de l'afatinib vs cisplatine/gemcitabine) (1). Trente-huit patients avec mutation rare ont été analysés, avec un taux de réponse objective de 71,1%, une survie sans progression de 10,7 mois et une survie globale de 19,4 mois. Ces résultats ont permis à l'afatinib (ITK de 2ème génération) d'obtenir une AMM pour le traitement de 1ère ligne des CBNPC avec mutation rare de l'EGFR. Le tableau 1 reprend les données pour chaque mutation (certains patients sont comptés 2 fois du fait de la présence d'une mutation composite).

	ORR (%)	SSP (mois)	SG (mois)
G719X (n=18)	77.8	13.8	26.9
S768I (n=16)	100	14.7	NE
L861Q (n=8)	56.3	8.2	17.1

Tableau 1. Efficacité de l'afatinib dans l'analyse poolée LUXLung2-3-6.

- Des données prospectives randomisées ont été présentées à l'ESMO 2023 avec l'essai ACHILLES (TORG1834), spécifiquement dédié aux mutations rares de l'EGFR. Cet essai était randomisé avec un ratio 2 :1 et comparait un traitement par afatinib à une chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed en 1ère ligne de traitement pour des patients avec CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation rare de l'EGFR (2). Cent-neuf patients ont été inclus, tous au Japon. La dose initiale de l'afatinib était laissée au choix du clinicien : 30 ou 40mg. Le choix était de 30mg ou 40mg pour 50% des patients chacun. L'afatinib a démontré une amélioration de la survie sans progression vs chimiothérapie (10,6 vs 5,7 mois, $p=0,0007$). Ces données sont similaires à celles de l'analyse rétrospective et confirment donc la place de l'afatinib dans le traitement de ces patients. A noter toutefois, une toxicité digestive significative de l'afatinib (21,9% de diarrhée de grade ≥ 3)
- La phase 2 KCSG-LU15-09 (3) a testé l'osimertinib à 80mg/j en 1ère ligne chez 37 patients coréens dont 19 avec mutation G719X, 8 avec mutation S768I et 9 avec mutation L861Q. Le taux de réponse objective était de 50% avec une survie sans progression de 8,2 mois, la survie n'étant pas encore atteinte.
- L'étude de phase 2 UNICORN (4) a testé le même traitement en 1ère ligne chez 40 patients japonais dont 20 avec mutation G719X, 10 avec mutation S768I et 8 avec mutation L861Q. Le taux de réponse objective était de 55% avec une survie sans progression de 9,4 mois, la survie globale n'est pas encore disponible. L'osimertinib pourrait donc constituer une alternative à l'afatinib, en particulier chez les patients fragiles.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Une méta-analyse récente a examiné le taux de réponse de chaque sous-type de mutation en fonction de l'ITK administré, toutes lignes confondues (5). Le tableau 2 en reprend le résultat principal.

	ORR ITK 1G (%)	ORR ITK 2G (%)	ORR ITK 3G (%)
G719X (n=594)	38.7	56.4	33.3
S768I (n=84)	31	47.8	33.3
L861Q (n=298)	31	52	75

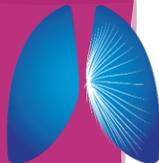
Tableau 2. Taux de réponse en fonction des mutations et selon le type d'ITK.

Enfin, des données de la cohorte C de l'essai Chrysalis 2 ont été présentées à l'ASCO 2024 et concernaient l'administration d'amivantamab et de lazertinib en 1ère ligne ou en ligne ultérieure chez des patients avec mutation rare de l'EGFR (6). Cent-cinq patients ont été analysés dont 47% traités en 1ère ligne et 32% après afatinib. Le taux de réponse était de 52% dans la cohorte globale avec une survie sans progression de 11 mois et une survie globale non atteinte. Dans les sous-groupes de patients en 1ère ligne et en ligne ultérieure, le taux de réponse était respectivement de 57% et 48% avec une survie sans progression respectivement de 19.5 mois et 7.8 mois.

Conclusion:

En cas de découverte d'un CBNPC avec mutation rare de l'EGFR, le traitement standard est l'afatinib. Les données d'efficacité selon la mutation sont à prendre avec précaution, en effet l'association de co-mutations de l'EGFR peuvent modifier la sensibilité aux ITK, par exemple la mutation E709X entraîne une résistance primaire au ITK de 3ème génération des tumeurs avec mutation G719X associée (7). En cas de facteur de risque de mauvaise tolérance ou de toxicité avérée, l'osimertinib semble être une alternative valable, en particulier pour les patients avec la L861Q. Enfin, l'association amivantamab + lazertinib semble montrer des résultats prometteurs en 1ère ligne qui nécessiteront d'être évalués par un essai randomisé versus afatinib.

1 : Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, Yamamoto N, Yu CJ, Ou SH, Zhou C, Massey D, Zazulina V, Wu YL. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):830-8. 2 : Miura S, Tanaka H, Misumi T, et al. LBA66 Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: a phase III study (ACHILLES/TORG1834). Presented at 2023 European Society of Medical Oncology; October 2023; Madrid, Spain. *Ann Oncol.* 2023;34(2):S1310–S1311. 3 : Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ, Choi YH, Ahn MS, Lee MH, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):488-495. 4 : Okuma Y, Kubota K, Shimokawa M, Hashimoto K, Kawashima Y, Sakamoto T, Wakui H, Murakami S, Okishio K, Hayashihara K, Ohe Y; Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG). First-Line Osimertinib for Previously Untreated Patients With NSCLC and Uncommon EGFR Mutations: The UNICORN Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024 Jan 1;10(1):43-51. 5 : Borgeaud M, Parikh K, Banna GL, Kim F, Olivier T, Le X, Addeo A. Unveiling the Landscape of Uncommon EGFR Mutations in NSCLC-A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 2024 Mar 16;S1556-0864(24)00123-0. 6 : Byoung Chul Cho et al., Amivantamab plus lazertinib in atypical EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from CHRYSALIS-2. *JCO* 42, 8516-8516(2024). 7 : Pang L, Huang Y, Zhuang W, Zhang Y, Liao J, Hao Y, Hao F, Wang G, Chen ZC, Zhu Y, Li M, Song Z, Deng BP, Li J, Zhang L, Fang W. Co-occurring EGFR p.E709X Mutation Mediates Primary Resistance to the Third-Generation EGFR-TKIs in EGFR p.G719X-Mutant Patients with Advanced NSCLC. *Clin Cancer Res.* 2024 Jun 14;30(12):2636-2646.

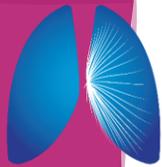


ONCO-Addict

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	AAC	<u>1L en association avec la CT (schéma papillon)</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant#	2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Non	Mobocertinib		STOP AAC depuis le 23/11/23					
		Non	Poziotinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>					
						2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
						2/+	3	WU-KONG28	SUNVOZERTINI B vs CT	NCT 05668988
						3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022
						2	2	REZILIENT2	Zipalertinib	NCT05967689
						1	3	REZILIENT3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773
						1	3	FURVENT	Furmonertinib vs CT	NCT05607550
		FGFR		Non	Pemigatinib		2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib
	Non		Erdafitinib		2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976	
					2/+	1	FORTITUDE-301	Bezarituzumab	NCT05325866	
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC						
KRAS	G12C				https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
		Non	Sotorasib			1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695
						1	3	CodeBreak 202	sotorasib + CT vs pembro + CT	NCT 05920356
						2	2	CODEBREAK-IGR	Sotorasib	NCT05631249
					3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725	
					2/+	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135	
					1	3	KRYSTAL-7	Adagrasib + pembro + CT	NCT 05609578	
			Oui	Adagrasib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime			ADEPPT	Adagrasib in Patients With KRASG12C-mutant NSCLC, Including the Elderly (≥70 Years) or Patients With Poor PS
	G12V					2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330



HER 2		Oui	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	
			Zongertinib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/zongertinib#	2/+	1	Zongertinib	Zongertinib	NCT04886804	
								1	3	SOHO-02	BAY 2927088 vs SOC
						2/+	1/2		BAY 2927088	NCT05099172	
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	
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873	
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224	
	Amplification / Hyperexpression de MET	OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072	
						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 +					2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224	
						2/3	2	LUMINOSITY	Telizotuzumab vedotin	NCT03539536	
						post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703	
						post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+osimertinib vs CT	NCT05261399	
						post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771	
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab		Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949	
			Seribantumab	AAC	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		<u>aucun accès possible hors essais</u>	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	OUI (En 1ère ligne)	Selpercatinib	AAC	https://www.ap-retsevmo.fr/	1	3	LIBRETTO-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou _pembrolizumab	NCT04194944	
						1	3	AcceleRET-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972	
		Non	Pralsetinib			<u>aucun accès possible hors essais</u>	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+ selpercatinib vs placebo	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						