

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°11 – 17/12/2024

Focus sur EGFR

Dr Julien ANCEL– CHU, Reims

Introduction

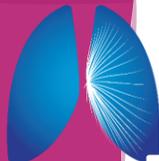
- Le traitement standard actuel pour les patients atteints de CBNPC avec mutation de l'EGFR varie en fonction de la nature de la mutation. Les mutations courantes, qui représentent jusqu'à 85 % des mutations de l'EGFR, incluent les délétions de l'exon 19 ou la substitution L858R dans l'exon 21. Ces mutations peuvent être efficacement ciblées par les ITKs de l'EGFR, notamment l'osimertinib de troisième génération, qui permet d'obtenir un taux de réponse objective allant jusqu'à 80 % en traitement de première ligne. De nouveaux composés et de nouvelles stratégies sont actuellement étudiés pour prévenir ou surmonter la résistance aux ITKs qui survient de façon quasi inéluctable.

Physiopathologie

- La famille EGFR, aussi connue sous les noms HER ou récepteurs ErbB, comprend quatre récepteurs tyrosine kinases : EGFR (HER1), ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3) et ERBB4 (HER4). La liaison d'un ligand à la région extracellulaire de l'EGFR entraîne une autophosphorylation et la dimérisation du récepteur, initiant ainsi des cascades de signalisation intracellulaire, activant notamment les voies RAS/RAF/MEK et PI3K/AKT, conduisant à la prolifération et à la survie cellulaire. L'EGFR est devenu une cible thérapeutique clé dans le CBNPC depuis 2004 après la découverte que des mutations somatiques de ce gène augmentaient l'activité de la tyrosine kinase, provoquant une activation constitutive du récepteur en l'absence de ligand et un signal de prolifération constant.
- La résistance aux ITKs de l'EGFR est très fréquente, limitant les options de traitement après progression. La résistance est souvent due à des altérations de l'EGFR, comme la mutation T790M après un ITK de 1ère ou 2ème G, (mécanismes « on-target ») ou à des mécanismes d'activation de voies alternes comme celui dépendant du récepteur MET, notamment son amplification ou des mutations, ou à des transformations histologiques (mécanismes « off-target »). Ces altérations, ainsi que l'augmentation du facteur de croissance hépatocytaire (HGF), contribuent à la résistance aux ITKs anti-EGFR.

Epidémiologie

- La prévalence des mutations EGFR varie selon l'origine ethnique, avec environ 17 % des patients caucasiens et 39 % des patients asiatiques atteints de CBNPC présentant ces mutations. Les mutations de l'EGFR sont particulièrement fréquentes dans les cancers du poumon du patient non tabagique (44% selon l'étude Biomarqueur France).



Modalités diagnostiques

En pratique, il est possible d'opter soit pour une caractérisation ciblée des mutations bien établies, soit pour un séquençage entier du domaine TK de EGFR codés par les exons 18 à 21, ainsi que d'autres cibles d'intérêt théranostique (technique de séquençage à haut débit, NGS). Les techniques de diagnostic rapide type Idylla permettent d'obtenir un résultat avec toutefois un risque de faux négatif. L'analyse NGS est à privilégier car elle est plus sensible et elle permet de rechercher les co-mutations sur l'EGFR mais également TP53. L'analyse en NGS peut également être réalisée à partir d'échantillons de biopsie liquide avec des techniques de plus en plus sensibles.

Options thérapeutiques

a. En première ligne métastatique

Le traitement standard actuel de ces patients métastatiques en première ligne est l'osimertinib sur la base de l'essai FLAURA qui avait montré la supériorité de cette troisième génération sur les anciens TKI-EGFR : amélioration de la survie sans progression avec une médiane de 18.9 mois vs. 10.2 mois (HR, 0.46; 95% IC, 0.37-0.57; p<0.001), mais aussi de la survie globale avec une médiane de 38.6 mois (95% IC, 34.5-41.8) pour l'osimertinib versus 31.8 mois (95% IC, 26.6-36.0) (HR, 0.80; 95.05% CI, 0.64-1.00; P=0.046). Dans un futur proche, deux options seront très probablement à notre disposition puisqu'elles ont reçu récemment une approbation de l'EMA :

- Amivantamab plus lazertinib (essai MARIPOSA)
- Chimiothérapie à base de platine plus osimertinib (essai FLAURA2)

	FLAURA-2 [1]	MARIPOSA [2, 3]
Comparateur	Osimertinib	Osimertinib
Bras expérimental	Chimiothérapie+Osimertinib	Amivantamab+Lazertinib
n	557	429
Suivi médian (mois)	31,7	31,1
mSSP (mois)	25,5	23,7
HR SSP	0,62	0,70
T%SSP 12 mois	80%	73%
T%SSP 24 mois	57%	48%
RO (%)	83%	86%
HR SSP sans MC	0,75	0,69
HR SSP avec MC	0,47	0,69
mSG (mois)	Non atteinte	Non atteinte
HR SG	0,75	0,77



b. Après résistance à l'osimertinib

✎ Après la résistance à l'osimertinib chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), plusieurs études ont été menées:

- MARIPOSA-2 [4]: Cette étude de phase 3, randomisée et en ouvert, évalue l'efficacité et la sécurité de deux traitements à base d'amivantamab (avec et sans lazertinib) en combinaison avec une chimiothérapie chez des patients résistants à l'osimertinib.

- TROPION-Lung05 [5]: Cette étude ouverte et à bras unique a évalué le Dato-DXd, un anticorps conjugué ciblant TROP2.

- HARMONI [6]: Cette étude de phase 3 a évalué l'ivonescimab (AK112/SMT112), un anticorps bispécifique ciblant PD-1 et VEGF, en combinaison avec une chimiothérapie chez des patients atteints de CBNPC avec mutations EGFR ayant progressé après une ITK anti-EGFR.

	MARIPOSA-2	TROPION-Lung 5	HARMONI
Design	Phase III - comparative	Phase II mono-bras	Phase III - comparative
Comparateur	Chimiothérapie	-	Chimiothérapie
Bras expérimental	Chimio+Amivantamab	Dato-DXd	Chimio+Ivonescimab
n	657	137 (=78 EGFRm)	322
Suivi médian (mois)	18,1	15,2	7,9
mSSP (mois)	6,3	5,8	7,1
HR SSP	0,48	-	0,46
T%SSP 12 mois	22%	-	-
RO (%)	64%	34%	50,6%
mSG (mois)	17,7	-	-
HR SG	0,73	-	-

✎ Parmi ces différentes options, seule l'association chimio-amivantamab est disponible via une demande d'accès précoce après échec d'un traitement comprenant un TKI-EGFR de 3ème génération

c. Stades localisés

✎ L'essai LAURA [7], première étude de phase 3 évaluant un ITK après chimiothérapie et radiothérapie (CRT) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé et inopérable avec mutation EGFR, a montré un bénéfice significatif de l'osimertinib en termes de survie sans progression (PFS). L'osimertinib était prescrit jusqu'à progression ou toxicité. Parmi les 216 patients inclus, la PFS médiane était de 39,1 mois avec l'osimertinib contre 5,6 mois avec le placebo (HR 0,16, p < 0,001). À 12 mois, 74 % des patients sous osimertinib étaient sans progression, contre 22 % sous placebo.



Bien que les données intermédiaires sur la survie globale (OS) soient encore immatures, elles suggèrent une tendance favorable avec l'osimertinib. Les effets indésirables étaient majoritairement gérables et conformes au profil connu de la molécule. Ces résultats constituent dans un avenir proche un standard de traitement.

🦋 Parmi les patients présentant un CBNPC de stade IB à IIIA, avec mutation de l'EGFR et ayant subi une chirurgie, le traitement adjuvant par osimertinib 3 ans, après chimiothérapie adjuvante préalable quand indiquée, a conduit à une survie sans maladie et une survie globale significativement plus longue que le placebo dans l'essai de phase III ADAURA [8]. Il s'agit d'un standard de traitement actuel. Parmi les 682 patients randomisés, 339 ont reçu de l'osimertinib et 343 du placebo. Chez les patients de stade II à IIIA, la survie globale à 5 ans était de 85 % dans le groupe osimertinib contre 73 % dans le groupe placebo (rapport de risque global de décès, 0,49 ; IC à 95,03 %, 0,33 à 0,73 ; $P < 0,001$). Dans la population globale (patients de stade IB à IIIA), la survie globale à 5 ans était de 88 % dans le groupe osimertinib et de 78 % dans le groupe placebo (rapport de risque global de décès, 0,49 ; IC à 95,03 %, 0,34 à 0,70 ; $p < 0,001$). Le profil de sécurité de l'osimertinib en adjuvant était cohérent avec celui de l'analyse primaire.

Perspectives

🦋 L'étude de phase III HERTHENA-Lung02, comme annoncé dans un communiqué de presse, a révélé que patritumab deruxtecan (anticorps ciblant HER3, conjugué au Dxd) améliorerait significativement la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC avancé et muté de l'EGFR, après échec d'un ITK anti-EGFR de troisième génération.

Les questions actuelles sont :

- Quelle est le meilleur traitement en 1ère ligne métastatique ? Faut-il distinguer des sous-groupes de patients qui seront traités différemment ? Et comment les identifier (ADN tumoral circulant...)?
- Quel est le meilleur traitement après résistance post Osimertinib ?

Références

[1] Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389: 1935–1948.

[2] Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line *EGFR*-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Annals of Oncology* 2024; 35: 805–816.

[3] Cho BC, Lu S, Felip E, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2024; 391: 1486–1498.

[4] Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Annals of Oncology* 2024; 35: 77–90.

[5] Kitazono S, Paz-Ares L, Ahn M-J, et al. 518MO TROPION-Lung05: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with actionable genomic alterations (AGAs). *Annals of Oncology* 2023; 34: S1671–S1672.

[6] Zhang L, Fang W, Zhao Y, et al. Ivonescimab combined with chemotherapy in patients with *EGFR*-mutant non-squamous non-small cell lung cancer who progressed on *EGFR* tyrosine-kinase inhibitor treatment (HARMONi-A): A randomized, double-blind, multi-center, phase 3 trial. *JCO* 2024; 42: 8508–8508.

[7] Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III *EGFR* -Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2024; NEJMoa2402614.

[8] Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR* -Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389: 137–147.

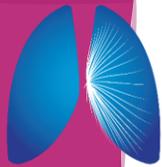


ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

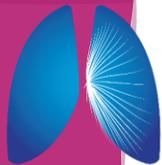
Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai					
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT	
ALK	Réarrangement	En cours	Alectinib	Accès précoce post-AMM	ALECENSA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence	Adjuvant					
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					
		Oui	Amivantamab	Accès précoce post-AMM	<u>1L en association avec la CT (schéma papillon)</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrewant#	1	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776	
		Non	Mobocertinib		<u>STOP AAC depuis le 23/11/23</u>						
	Non	Pozotinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>							
	Exon 20						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	REZILIENT2	Zipalertinib	NCT05967689
							1	3	REZILIENT3	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/rybrewant	2						



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai					
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT	
FGFR		Non	Pemigatinib		-	2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807	
		Non	Erdafitinib		-	2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976	
					-	2/+	1	FORTITUDE-301	Bemarituzumab	NCT05325866	
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime						
KRAS	G12C	Non	Sotorasib		-	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695	
						1	3	CodeBreak 202	sotorasib + CT vs pembro + CT	NCT05920356	
						2	2	CODEBREA K-IGR	Sotorasib	NCT05631249	
						3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725	
		G12V	Oui	Adagrasib	AAC	Cancer bronchique non à petites cellules en L3 ou L2 si inéligible au docetaxel https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime	2/+	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135
							1	3	KRYSTAL-7	Adagrasib + pembro + CT	NCT05609578
								ADEPPT	Adagrasib in Patients With KRASG12C-mutant NSCLC, Including the Elderly (≥70 Years) or Patients With Poor PS	NCT05673187	
						2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330	
HER 2		Oui	Trastuzumab deruxtecan		aucun accès possible hors essais	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	Arret des initiations de traitement à compter du 28 octobre 2024.	2/+	1	Zongertinib	Zongertinib	NCT04886804	
								1	3	SOHO-02	BAY 2927088 vs SOC
						2/+	1/2		BAY 2927088	NCT05099172	



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

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	oui	Telisotuzumab Vedotin	AAC	<u>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#</u>	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	LUMINO SITY	Telisotuzumab vedotin	NCT03539536
						altération MET chez EGFR +				post osimertinib
post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+osimertinib vs CT	NCT05261399						
post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771						
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab Seribantumab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE Contacter LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158 Lurbinectedin	AAP AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158# E-SATURNE					
NTRK	Fusion	Non	Entrectinib		aucun accès possible hors essais	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267
		Oui	Repotrectinib	AAC	<u>Patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement par Crizotinib https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/repotrectinib</u>	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116
RET	fusion RET	Non	Selpercatinib		<u>Accès terminé, disponible en ville</u>	1	3	LIBRETT O-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou - pembrolizumab	NCT04194944
						1	3	AcceleRE T-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972
		Non	Pralsetinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>	1 ou 2	1/2	LIBRETT O-001	multiples doses de selpercatinib	NCT03157128
						1/+	1/2	LIBRETT O 201	Programme d'accès élargi (PAE) multicentrique pour le traitement de patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques RET+	NCT03157128
						1	3	LIBRETT O-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					