

**Perspectives sur le CPNPC mutant
et sauvage pour l'*EGFR* :
Adapter les avancées
thérapeutiques aux stades
avancés de la maladie**

Clause de non-responsabilité

- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions*
- *L'USF Health et touchIME ont conseillé aux enseignants de s'assurer qu'ils divulguent toute référence à une utilisation non étiquetée ou non approuvée*
- *La mention de ces produits ou utilisations dans les activités d'USF Health et de touchIME n'implique en aucun cas l'approbation touchIME de produits ou d'utilisations non approuvés*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité en cas d'erreur ou d'omission*



CPNPC mutant pour l'*EGFR* : Explorer de nouveaux horizons dans le CPNPC mutant pour l'*EGFR*

Dr Helena Yu

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, NY, États-Unis



Aperçu du contenu du cours

Module actuel

1



CPNPC mutant pour l'EGFR

- Besoins non satisfaits
- Dernières avancées
- Perspectives pratiques

2



CPNPC sauvage pour l'EGFR

- Besoins non satisfaits
- Dernières avancées
- Perspectives pratiques

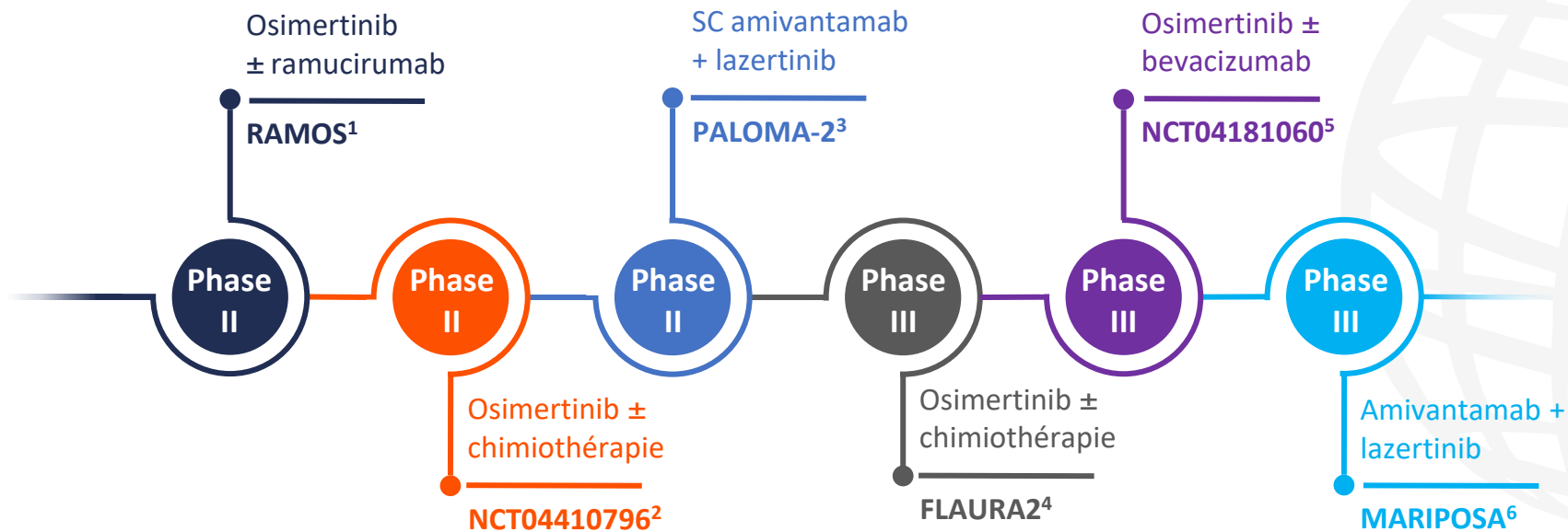
3



Une approche globale pour des soins optimaux

- Prise en charge des patients
- Paysage des biomarqueurs
- Principaux enseignements

Essais cliniques clés dans le CPNPC mutant pour l'*EGFR* en première intention

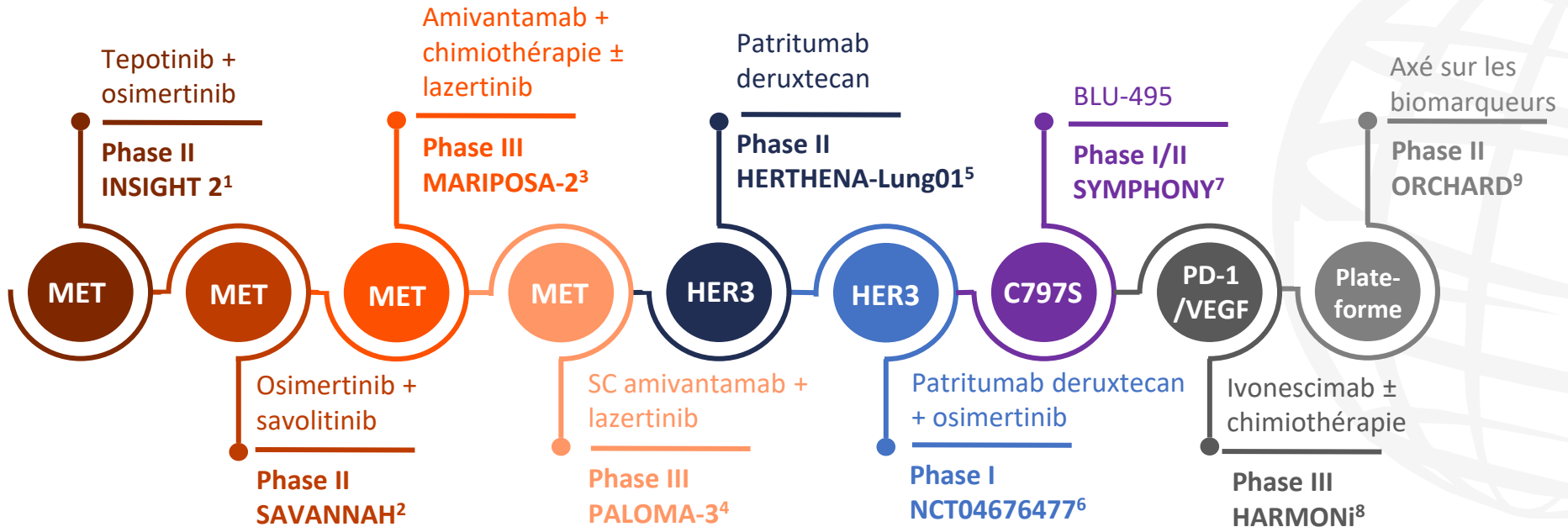


CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; SC, sous-cutané.

1. NCT03909334 ; 2. NCT04410796 ; 3. NCT05498428 ; 4. NCT04035486 ; 5. NCT04181060 ; 6. NCT04487080.

Tous les essais cliniques peuvent être recherchés par numéro NCT. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le 19 juillet 2024).

Essais cliniques clés dans le CPNPC mutant pour l'EGFR en deuxième intention



CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; HER3, récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain ; MET, récepteur du facteur de transition mésenchymateuse-épithéliale ; PD-1, protéine 1 de la mort cellulaire programmée ; SC, sous-cutané ; VEGF, facteur de croissance endothéliale vasculaire.

1. NCT03940703 ; 2. NCT03778229 ; 3. NCT04988295 ; 4. NCT05388669 ; 5. NCT04619004 ; 6. NCT04676477 ; 7. NCT04862780 ; 8. NCT06396065 ; 9. NCT03944772.

Tous les essais cliniques peuvent être recherchés par numéro NCT. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le 19 juillet 2024).



CPNPC mutant pour l'*EGFR* : Évaluer les dernières avancées en matière de stratégies thérapeutiques

Dr Antonio Passaro

Institut européen d'oncologie
Milan, Italie



FLAURA2 : Résultats à 24 mois^{1,2}



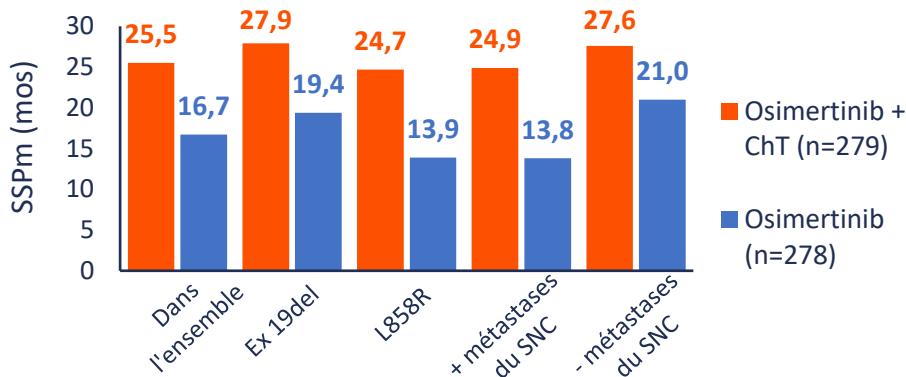
Essai international de phase III de l'osimertinib ± Pt-ChT vs osimertinib* dans le CPNPC mutant pour l'EGFR avancé

Population de l'essai

- CPNPCla/CPNPCm
- Pas de traitement systémique préalable
- Suppression de l'exon 19 de l'EGFR ou L858R, seul ou en combinaison avec d'autres mutations de l'EGFR, par exemple T790M
- Maladie stable du SNC

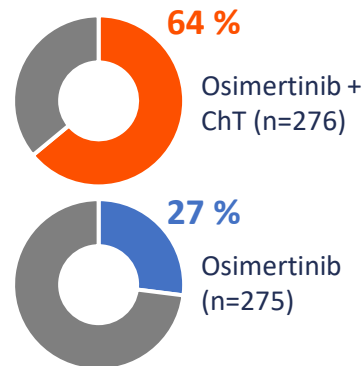
Résultats primaires d'efficacité dans les sous-groupes

SSP évaluée par l'investigateur selon RECIST v1.1



TR pour la progression de la maladie ou le décès :
Métastases hors SNC = 0,75 (IC 95 %, 0,55–1,03)

Sécurité : EI de grade ≥3



Effets toxiques hématologiques :

Osimertinib + ChT : 71 %
Osimertinib : 24 %

*Osimertinib (80 mg une fois par jour) + pemetrexed en IV (500 mg/m²) + cisplatine (75 mg/m²) ou carboplatine (dose guidée par la pharmacologie) le jour 1 des cycles de 21 jours pendant quatre cycles, suivis par osimertinib (80 mg une fois par jour) + pemetrexed d'entretien (500 mg/m²) toutes les 3 semaines vs osimertinib (80 mg une fois par jour). ChT, chimiothérapie ; CPNPCla/CPNPCm cancer du poumon non à petites cellules localement avancé/métastatique ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; EI, événement indésirable ; IC, intervalle de confiance ; IV, intraveineuse ; m, médiane ; mos, mois ; Pt-ChT, ChT à base de platine ; SNC, système nerveux central ; SSP, survie sans progression ; TR, taux de risque ; RECIST v1.1: critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1. 1. Planchard D, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:1935–48 ; 2. NCT04035486. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035486?term=NCT04035486&rank=1> (consulté le 16 juillet 2024).

MARIPOSA : Suivi médian de 22 mois¹⁻³



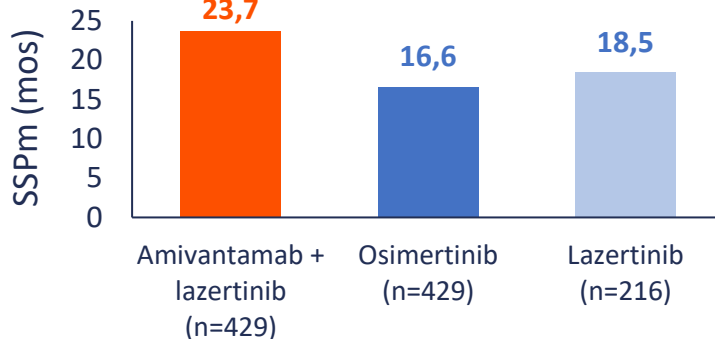
Essai de phase III d'amivantamab + lazertinib vs osimertinib* dans le CPNPC mutant pour l'EGFR-avancé

Population de l'essai

- CPNPCla/CPNPCm
- Pas de thérapie systémique préalable
- Suppression de l'exon 19 de l'EGFR ou L858R
- Maladie du SNC asymptomatique ou stable
- Pas d'antécédents de PID

Résultats primaires d'efficacité

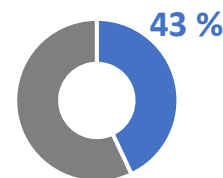
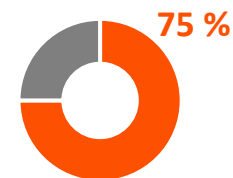
SSP par BICR selon RECIST v1.1



Sécurité : EI de grade ≥ 3

Amivantamab + lazertinib (n=421)

Osimertinib (n=428)



MTV : Taux accrus pour l'amivantamab + lazertinib (surtout de grade 1 ou 2)

Réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 30 % (IC 95 % 0,58–0,85, $p < 0,001$). Bénéfice de la SSP observé dans tous les sous-groupes, y compris l'âge, le sexe, la race, les antécédents de tabagisme, les mutations classiques de l'EGFR et les MC (18,3 vs 13,0 mos)

*Les patients ont été randomisés 2:2:1 dans les cohortes suivantes : Bras A – thérapie combinée avec amivantamab 1 050 mg en IV (ou 1 400 mg si >80 kg) toutes les semaines pendant 4 semaines puis toutes les 2 semaines plus lazertinib 240 mg par jour ; Bras B – osimertinib 80 mg par jour ; Bras C – lazertinib 240 mg par jour.

BICR, révision centralisée indépendante à l'aveugle ; BM, métastases cérébrales ; CPNPCla/CPNPCm, cancer du poumon non à petites cellules localement avancé/métastaté ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; EI, événement indésirable ; IC, intervalle de confiance ; IV, intraveineuse ; m, médiane ; mos, mois ; MTV, maladie thromboembolique veineuse ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse ; RECIST v1.1, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1 ; SSP, survie sans progression. 1. Cho BC, et al. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20–25 octobre 2023. Abstr. LBA14; 2. Brazel D, Nagasaka M. *Lung Cancer (Auckl)*. 2024;15:41–7; 3. NCT04487080. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04487080> (consulté le 16 juillet 2024).

MARIPOSA : Analyse des sous-groupes à haut risque^{1,2}



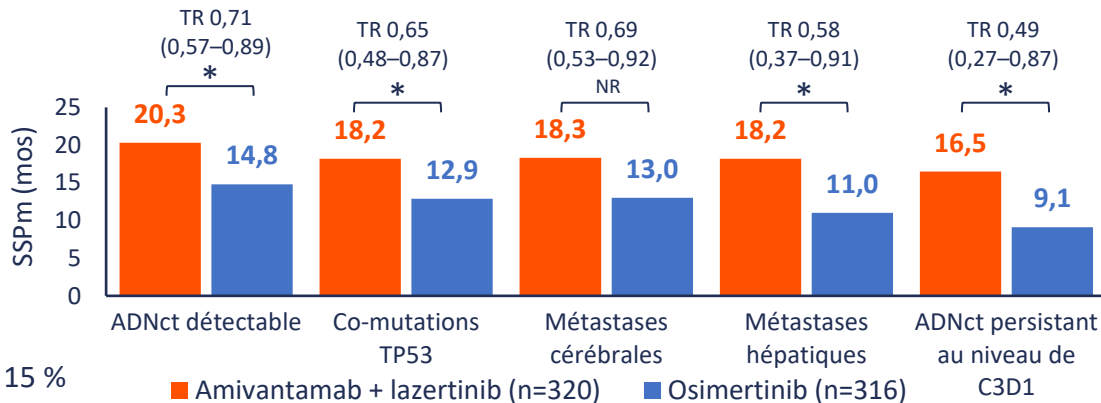
Analyse secondaire explorant les résultats d'efficacité avec amivantamab + lazertinib vs osimertinib chez les patients présentant une maladie à haut risque

Analyse des sous-groupes de population

Au départ, 89 % (n=636) des patients atteints de CPNPC mutant pour l'EGFR présentaient ≥ 1 caractéristique à haut risque

- Détection de l'ADNct par NGS : 85 %
- Co-mutations *TP53* : 54 %
- Métastases cérébrales : 41 %
- Métastases hépatiques : 16%
- ADNct persistant au niveau de C3D1 : 15 %

Résultats d'efficacité : mPFS par per RECIST v1.1



Les résultats en termes de SSP étaient meilleurs chez les patients à haut risque ayant reçu l'amivantamab + le lazertinib par rapport à l'osimertinib

Les plages après les TR indiquent des intervalles de confiance à 95 %. *Nominal $p < 0.05$.

ADNct, ADN circulant tumoral ; C3D1, cycle 3 jour 1 ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; mos, mois ; m, médiane ; NGS, séquençage nouvelle génération ; NR, non rapporté ; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 ; SSP, survie sans progression ; TR, taux de risque ; TP53, protéine tumorale p53.

1. Felip E, et al. *Ann Oncol*. 2024. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.541 [publication numérique avant impression];

2. Cho BC, et al. *N Engl J Med*. 2024 (supplementary appendix). doi: 10.1056/NEJMoa2403614 [publication numérique avant impression].

HERTHENA-Lung01 : Analyse primaire^{1,2}



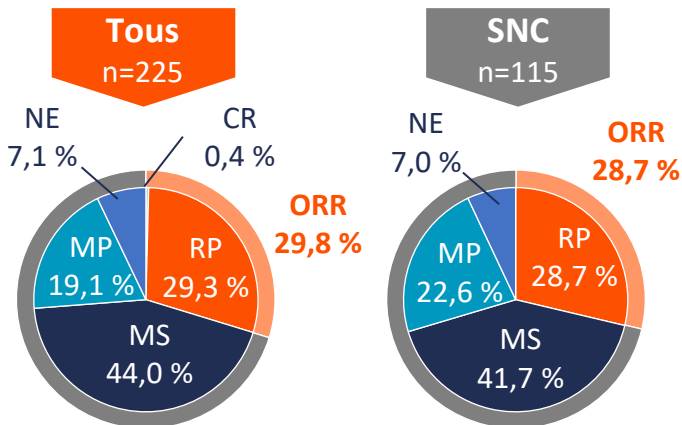
Essai de phase II du patritumab deruxtecan (HER3-Dxd)* dans le CPNPC muttant pour l'EGFR avancé

Population de l'essai

- Progression tumorale avec ≥ 1 EGFR-TKI (osimertinib) + ≥ 1 Pt-ChT
- Mutations de l'EGFR activatrices de l'exon 19del ou L858R
- Métastases cérébrales cliniquement inactives/traitées
- Aucun signe antérieur ou actuel de pneumopathie interstitielle diffuse
- ECOG PS 0 ou 1

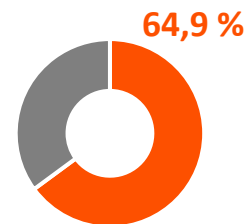
Résultats primaires d'efficacité

ORR confirmé par BICR selon RECIST v1.1

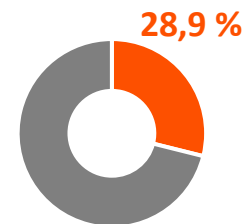


Sécurité (n=225)

EI de grade ≥ 3



EI de grade ≥ 4



- La plupart des EI communs de grade ≥ 3 étaient des toxicités hématologiques
- PID : 5,3 % (principalement de grade 1 ou 2)

*HER3-Dxd administré par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines. Les patients du bras 1 ont reçu une dose fixe de 5,6 mg/kg. Les patients du bras 2 ont reçu un schéma de titration : cycle 1 jour 1, 3,2 mg/kg ; cycle 2 jour 1, 4,8 mg/kg ; cycle 3 jour 1 et cycles suivants, 6,4 mg/kg. **Les résultats présentés concernent le bras 1.**

BICR, révision centralisée indépendante à l'aveugle ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; EI, événement indésirable ; HER3, récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain ; MP, maladie progressive ; MS, maladie stable ; NE, non évaluable ; ORR, taux de réponse objective ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse ; Pt-ChT, chimiothérapie à base de platine ; RC, réponse complète ; RECIST v1.1, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1 ; RP, réponse partielle ; SNC, système nerveux central ; TKI, inhibiteur de la tyrosine kinase.

1. Yu HA, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41:5363-75; 2. NCT05338970. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338970> (consulté le 16 juillet 2024).

MARIPOSA-2 : Résultats primaires^{1,2}



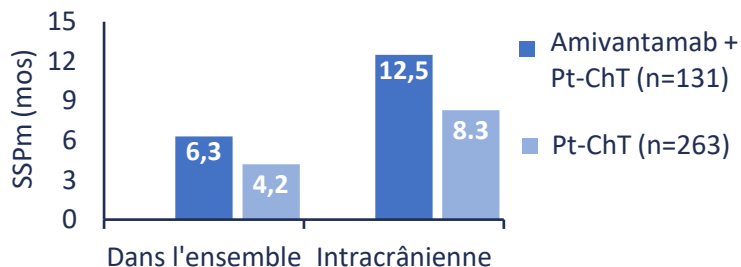
Essai de phase III d'amivantamab en IV + Pt-ChT ± lazertinib vs Pt-ChT* dans le CPNPC mutant pour l'EGFR avancé après échec de l'EGFR-TKI

Population de l'essai

- CPNPcIa/CPNPCm
- Suppression de l'exon 19 de l'EGFR ou exon 21 L858R
- Progression tumorale pendant ou immédiatement après l'osimertinib
- Maladie du SNC cliniquement stable ou asymptomatique

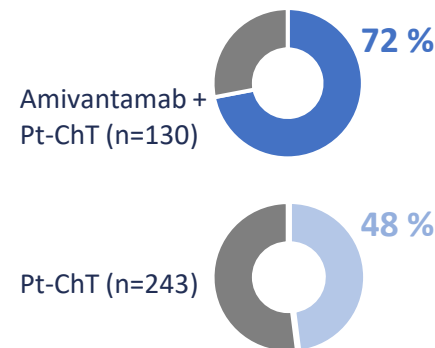
Résultats primaires d'efficacité

SSP du régime double vs Pt-ChT par BICR selon RECIST v1.1



Doublet : TR pour la progression de la maladie ou le décès (0,48, IC 95 % 0,36-0,64, p<0,001)

Sécurité : EI de grade ≥3



*Amivantamab en IV 1 400 mg (1 750 mg pour un poids corporel ≥80 kg) chaque semaine pendant les 4 premières semaines, puis 1 750 mg (2 100 mg pour un poids corporel ≥80 kg) toutes les 3 semaines à partir du cycle 3 (semaine 7). Lazertinib par voie orale 240 mg par jour. Chimiothérapie en IV au début de chaque cycle, avec pemetrexed à 500 mg/m² administré à chaque cycle et carboplatine à AUC 5 pour les quatre premiers cycles. AUC, aire sous la courbe ; BICR, révision centralisée indépendante à l'aveugle ; CPNPcIa/CPNPCm, cancer du poumon non à petites cellules localement avancé/métastatique ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; EI, événement indésirable ; IC, intervalle de confiance ; IV, intraveineuse ; m, médiane ; Pt-ChT, chimiothérapie à base de platine ; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 ; TKI, inhibiteur de tyrosine kinase ; SNC, système nerveux central ; SSP, survie sans progression de la maladie ; TR, taux de risque.

1. Passaro A, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:77-90; 2. NCT04988295. Disponible à l'adresse suivante : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295?term=NCT04988295&rank=1> (consulté le 16 juillet 2024).

PALOMA-3 : Résultats de la primaire

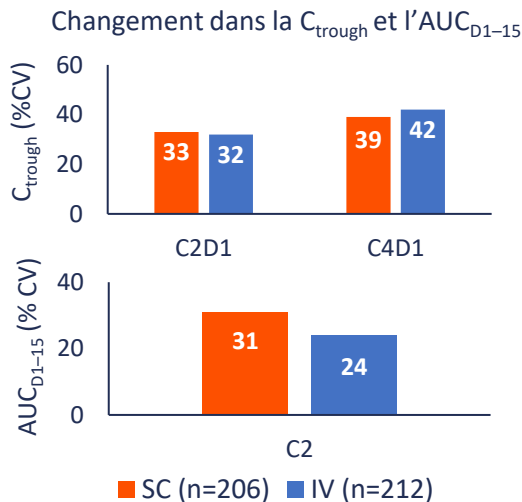


Essai global de phase III d'amivantamab + lazertinib* en SC vs en IV dans le CPNPC mutant pour l'EGFR avancé après progression de la maladie sous osimertinib et Pt-ChT

Population de l'essai

- CPNPCa/CPNPCm
- Mutations de l'EGFR de l'exon 19del ou de l'exon 21 L858R
- Progression pendant/après un traitement par osimertinib (ou autre TKI de troisième génération) et Pt-ChT

Résultats pharmacocinétiques coprimaires



Sécurité

Tous les EI



99 % pour l'ensemble des groupes

SLC

13 %

66 %

0,5 % (n=1) des patients du groupe SC et 4 % (n=8) des patients du groupe IV ont présenté un événement de grade 3

MTV

9 %

14 %

La plupart des événements se sont produits au cours des 4 premiers mois

*Amivantamab en SC 1 600 mg (2 240 mg si ≥ 80 kg) par semaine pendant les 4 premières semaines et une fois toutes les deux semaines par la suite vs amivantamab en IV 1 050 mg (1 400 mg si ≥ 80 kg) selon le même schéma, la première perfusion étant répartie sur 2 jours (350 mg le C1D1, le reste le C1D2) ; les deux schémas sont administrés en même temps que le lazertinib oral (240 mg) par jour. AUC_{D1-15} , aire sous la courbe du cycle 2, jours 1-15 ; C2, cycle 2 ; C2D1, cycle 2 jour 1 ; C4D1, cycle 4 jour 1 ; CPNPCa/CPNPCm cancer du poumon non à petites cellules avancé/métastatique ; C_{trough} , concentration sérique observée d'amivantamab à l'état d'équilibre ; CV, coefficient de variation ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; EI, événement indésirable ; IV, intraveineuse ; MTV, maladie thromboembolique veineuse ; PK, pharmacocinétique ; Pt-ChT, chimiothérapie à base de platine ; SC, sous-cutanée ; SLC, syndrome de libération de cytokines ; TKI, inhibiteur de la tyrosine kinase. Leigh NB, et al. *J Clin Oncol*. 2024. doi: 10.1200/JCO.24.01001 [publication numérique avant impression].

HARMONi-A : Première analyse intermédiaire



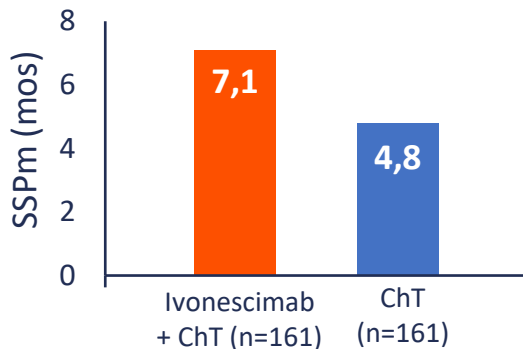
Essai de phase III sur l'ivonescimab + ChT vs ChT* dans le CPNPC mutant pour l'EGFR après un traitement antérieur par EGFR-TKI

Population de l'essai

- CPNPCla/CPNPCm
- Mutation de l'EGFR
- Progression tumorale lors d'un traitement antérieur par EGFR-TKI
- Pas d'autre traitement systémique antérieur
- Maladie stable du SNC

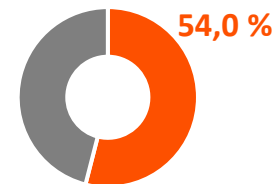
Résultats primaires d'efficacité

SSP dans IDT par CIRR selon RECIST v1.1

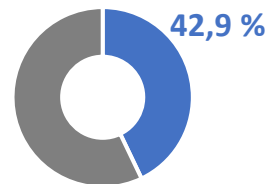


Sécurité : EI de grade ≥ 3

Ivonescimab + ChT (n=161)



ChT (n=161)



Liées à l'immunité 6,2 % vs 2,5 %

Liées au FCEV 3,1 % vs 2,5 %

Bénéfice en termes de SSP observé chez les patients ayant progressé sous EGFR-TKI de troisième génération (TR 0,48, 95 % IC 0,35–0,66) ; métastases cérébrales (TR 0,40, 95 % IC 0,22–0,73) ; suppression EGFR 19 (TR 0,48, 95 % IC 0,32–0,73) ; et mutation T790M positive (TR 0,22, 95 % IC 0,09–0,54)

*Ivonescimab (20 mg/kg) plus pemetrexed (500 mg/m²) et carboplatine (AUC 5) ou placebo plus chimiothérapie une fois toutes les 3 semaines pendant quatre cycles. AUC, aire sous la courbe ; ChT, chimiothérapie ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; EI, événement indésirable ; FCEV, facteur de croissance épidermique vasculaire ; HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; IRRC, comité indépendant de révision radiographique ; ITT, intention de traiter ; la/mNSCLC, cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique ; m, médiane ; mos, mois ; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 ; SNC, système nerveux central ; SSP, survie sans progression ; TKI, inhibiteur de tyrosine kinase.

1. Zhang L, et al. Présenté à : 2024 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA. 31 mai–4 juin 2024. Abstr.8 508 ;

2. NCT06396065. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05184712> (consulté le 16 juillet 2024).



CPNPC mutant pour l'*EGFR* : Perspectives pratiques et implications pour la gestion du CPNPC

Dr Helena Yu

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, NY, États-Unis



Étude de cas : Présentation initiale



Données démographiques sur les patients



Âge : 55 ans



Sexe : Féminin



Ethnicité : Hispanique



Profession : Enseignante

Antécédents médicaux



N'a jamais fumé



Stade IV *EGFR* exon 19del



CPNPC non traité auparavant



Métastases au niveau de la plèvre, des os et des ganglions lymphatiques



Symptomatique avec essoufflement dû à un épanchement pleural

Recommandations des directives : Traitement de première intention

ESMO 2023¹

En première intention pour le stade IV du CPNPCm avec mutation activatrice de l'*EGFR*

Statut de performance 0–4

- Osimertinib (**recommandé**)
- Gefitinib
- Erlotinib
- Erlotinib + bevacizumab
- Erlotinib + ramucirumab
- Afatinib
- Dacomitinib
- Gefitinib + carboplatine + pemetrexed

NCCN 2024²

En première intention pour la suppression de l'exon 19 de l'*EGFR* ou mutations L858R de l'exon 21

- Osimertinib (**recommandé**)
- Osimertinib + pemetrexed + (cisplatine ou carboplatine) (non squameux) OU
- Erlotinib
- Afatinib
- Gefitinib
- Dacomitinib
- Erlotinib + ramucirumab
- Erlotinib + bevacizumab

CPNPCm, cancer du poumon non à petites cellules métastatique ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol*. 2023;34:339–57 ; 2. Directives du NCCN. Cancer du poumon non à petites cellules. Version 7.2024. Disponible à l'adresse suivante : www.nccn.org (consulté le 26 juillet 2024).

Étude de cas : Traitement de première intention



Données démographiques sur les patients



Âge : 55 ans



Sexe : Féminin



Ethnicité : Hispanique



Profession : Enseignante

Antécédents médicaux



N'a jamais fumé



Stade IV *EGFR* exon 19del



Métastases au niveau de la plèvre, des os et des ganglions lymphatiques

Début du traitement



Osimertinib 80 mg 1/j.

Étude de cas : Progression de la maladie



Données démographiques sur les patients



Âge : 55 ans



Sexe : Féminin



Ethnicité : Hispanique



Profession : Enseignante

Antécédents médicaux



N'a jamais fumé



Stade IV *EGFR* exon 19del



Métastases au niveau de la plèvre, des os et des ganglions lymphatiques

Historique du traitement



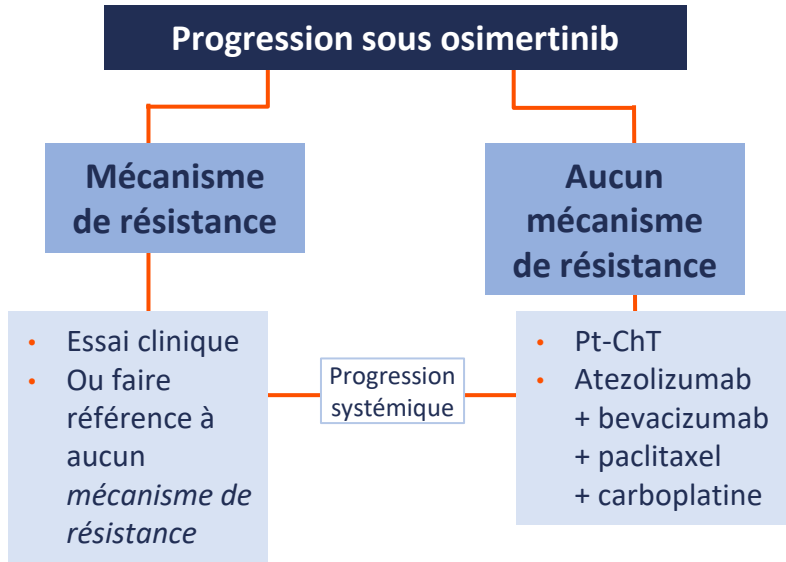
Osimertinib 80 mg 1/j.



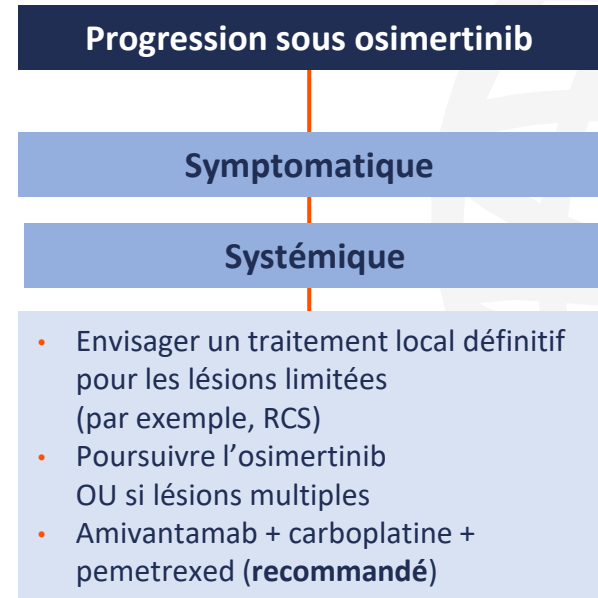
Progression avec métastases cérébrales à 18 mois

Recommandations des directives : Traitement de deuxième intention

ESMO 2023¹



NCCN 2024²



ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network ; Pt-ChT, chimiothérapie à base de platine ; RCS, radiochirurgie stéréotaxique ; SNC, système nerveux central.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57. 2. Directives du NCCN. Cancer du poumon non à petites cellules. Version 7.2024. Disponible à l'adresse suivante : www.nccn.org (consulté le 26 juillet 2024).