

Quelles séquences thérapeutiques pour les cancers bronchiques avec mutation de l'EGFR ?

Which sequences of therapies for lung cancers with EGFR mutation?

V. Fallet*, J. Cadranel*



V. Fallet

La médecine personnalisée a fait ses premiers pas dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBNPC) avec l'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) du récepteur de l'EGFR. Cet oncogène est dérégulé dans les CBNPC essentiellement par la présence de mutations activatrices prédictives d'une réponse tumorale aux ITK de l'EGFR. Les mutations de l'EGFR les plus fréquentes, dites "communes", sont les délétions dans l'exon 19 (del19) et la mutation ponctuelle L858R sur l'exon 21 (1). Néanmoins, il existe également des mutations dites "rares", et d'autres dites "complexes" (combinaison de plusieurs mutations) portant sur les exons 18 à 21 du gène de l'EGFR, qui confèrent des sensibilités variables aux différents ITK (2, 3). Dans l'étude BIOMARQUEURS France de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), les mutations de l'EGFR étaient présentes dans 11 % des adénocarcinomes pulmonaires (4). Le bénéfice des ITK de première (erlotinib et géfitinib) et de deuxième (afatinib) génération est souvent transitoire, et la majorité des patients développent une résistance

secondaire. Il s'agit le plus fréquemment (dans près de 60 % des cas) de la sélection d'une mutation T790M, qui peut être identifiée à partir d'une rebiopsie ou de l'analyse de l'ADN tumoral circulant. Des essais de phase II et III ont montré l'efficacité des ITK de troisième génération (osimertinib, olmutinib) dans cette situation, mais aussi, encore plus récemment, en première ligne, par rapport aux ITK de première génération. Depuis que ces données ont été rapportées, la question de la meilleure séquence thérapeutique se pose, sans qu'une réponse définitive puisse lui être apportée aujourd'hui.

Quel traitement utiliser en première ligne ?

En France, 4 ITK de l'EGFR sont disponibles dans le traitement des CBNPC EGFR muté (*tableau 1*). Il ne fait dorénavant plus de doute que les patients présentant une mutation de l'EGFR doivent bénéficier d'une thérapie ciblée plutôt que d'une chimio-

Tableau 1. Principales caractéristiques des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR.

	Molécule	Récepteur ciblé	Mode d'action	Activité sur le récepteur muté T790M
Première génération	Erlotinib Géfitinib	Récepteur EGF sauvage et muté	Liaison réversible	Inactif
Deuxième génération	Afatinib Dacomitinib (pas d'AMM)	Récepteur EGF sauvage et muté Récepteur HER2 et HER4	Liaison covalente irréversible	Faible activité in vitro Activité non démontrée en clinique
Troisième génération	Osimertinib Olmutinib (disponible en Asie)	Récepteur EGF muté + T790M	Liaison irréversible	Actif in vitro et en clinique

* Service de pneumologie, centre expert en oncologie thoracique, hôpital Tenon, Paris.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

Résumé

L'erlotinib, le géfitinib et l'afatinib ont été approuvés en première ligne de traitement dans les cancers pulmonaires non à petites cellules avancés à EGFR muté. En cas de progression, l'osimertinib est indiqué lorsque l'EGFR présente une mutation T790M. Récemment, en première ligne, l'osimertinib a démontré une survie sans progression plus longue que l'erlotinib et le géfitinib.

Mots-clés

EGFR
Erlotinib
Afatinib
Géfitinib
Osimertinib

thérapie. Huit études de phase III ont démontré que l'utilisation des ITK en première ligne était, en termes de survie sans progression, de tolérance, de qualité de vie et d'atténuation des symptômes liés au cancer, supérieure à une chimiothérapie (tableau II). Une méta-analyse de la base Cochrane (5) a confirmé ces données. L'essai FLAURA, quant à lui, a démontré la supériorité de l'osimertinib face aux ITK de première génération (erlotinib ou géfitinib).

Ces études n'ont, en revanche, pas permis de démontrer une augmentation significative de la survie globale, du fait de la possibilité d'utiliser dans le bras chimiothérapie un ITK en cas de progression tumorale. Récemment, les données individuelles des patients des 2 études LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 ont été combinées : les médianes de survie globale ne différaient pas entre les bras chimiothérapie et afatinib parmi la population des malades présentant une mutation classique de l'EGFR (L858R et del19). Cependant, dans une

analyse en sous-groupes, les patients présentant une del19 avaient une survie globale supérieure sous afatinib : 31,7 versus 20,7 mois (HR = 0,59 ; IC₉₅ : 0,45-0,77) [6] ; mais pas les patients avec une mutation L858R. Les résultats des essais LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 et leur analyse poolée suggèrent fortement l'intérêt de la séquence ITK puis chimiothérapie plutôt que l'inverse, concernant la survie globale. Le respect de cette séquence paraît encore plus important en présence d'une del19. En revanche, ces essais ne permettent pas de répondre à la question du choix de l'ITK à privilégier en première ligne.

Choix de la première ligne pour les populations spécifiques

◆ Personnes âgées et score OMS supérieur à 2

Dans un essai de phase II, la tolérance et l'efficacité du géfitinib semblaient, chez les personnes âgées

Summary

Erlotinib, gefitinib, and afatinib have been approved as standard first-line treatments for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer. At progression, osimertinib is recommended if EGFR T790M mutation was detected. Recently, in first line, osimertinib demonstrated higher progression-free survival than erlotinib and gefitinib.

Tableau II. Études de phase III évaluant les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR en première ligne.

Étude	Centre	Mutations	Patients (n)	ITK	Comparateur	Taux de réponse (%)	Survie sans progression (mois)	HR (IC ₉₅)	Survie globale (mois)	HR (IC ₉₅)
IPASS (23)	Asiatique	Communes et rares	261	Géfitinib	Carboplatine Paclitaxel	71 versus 47	9,5 versus 6,3	0,48 (0,36-0,64)	21,6 versus 21,9	1,00 (0,76-1,33)
WJTOG 3405 (24)	Asiatique	Communes	172	Géfitinib	Cisplatine Docétaxel	62 versus 32	9,6 versus 6,6	0,52 (0,38-0,72)	35,5 versus 38,8	1,18 (0,77-1,83)
NEJ002 (25, 26)	Asiatique	Communes et rares	228	Géfitinib	Carboplatine Paclitaxel	74 versus 31	10,8 versus 5,4	0,32 (0,24-0,44)	27,7 versus 26,6	0,88 (0,63-1,24)
OPTIMAL (27, 28)	Asiatique	Communes	154	Erlotinib	Carboplatine Gemcitabine	83 versus 36	13,1 versus 4,6	0,16 (0,11-0,26)	22,8 versus 27,2	1,19 (0,83-1,71)
EURTAC (29)	Européen	Communes	173	Erlotinib	Doublet de platine	58 versus 15	9,7 versus 5,2	0,37 (0,25-0,54)	19,3 versus 19,5	1,04 (0,65-1,68)
ENSURE (30)	Asiatique/caucasien	Communes	217	Erlotinib	Cisplatine Gemcitabine	62 versus 33	11,0 versus 5,5	0,34 (0,22-0,51)	26,3 versus 25,5	0,91 (0,63-1,17)
LUX Lung 3 (6, 31)	Asiatique	Communes et rares	345	Afatinib	Cisplatine Pémétréxed	56 versus 23	11,1 versus 6,9	0,58 (0,43-0,78)	28,2 versus 28,2	0,88 (0,66-1,17)
LUX Lung 6 (6, 32)	Asiatique/caucasien	Communes et rares	364	Afatinib	Cisplatine Gemcitabine	67 versus 23	11,0 versus 5,6	0,28 (0,20-0,39)	23,1 versus 23,5	0,93 (0,72-1,22)
ARCHER 1050 (15)	Asiatique/caucasien	Communes	452	Dacomitinib	Géfitinib	75 versus 72	14,7 versus 9,2	0,59 (0,47-0,74)	Non évaluable	Non évaluable
FLAURA (16)	Asiatique/caucasien	Communes	556	Osimertinib	Géfitinib Erlotinib	80 versus 76	18,9 versus 10,2	0,46 (0,37-0,57)	Non évaluable	0,63 (0,45-0,88)

Mutations de l'EGFR communes : del 19 et L858R ; mutations rares : les autres ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase.

ou fragiles ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie, similaires à celles obtenues dans les essais de phase III (7).

◆ **Présence de métastases cérébrales**

L'incidence élevée des métastases cérébrales, de près de 25 %, chez les patients atteints d'un CBNPC EGFR muté en fait un enjeu majeur de la prise en charge dès le diagnostic (8). Les CBNPC EGFR muté avec métastases cérébrales bénéficient d'un traitement par ITK en première ligne. Dans l'étude post hoc des patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques dans les essais de phase III concernant l'afatinib, la survie sans progression était plus longue dans le groupe afatinib que dans celui chimiothérapie : 8,2 versus 5,4 mois (HR = 0,50 ; IC₉₅ : 0,27-0,95) [9]. Dans l'étude de deuxième ligne AURA3, parmi les patients présentant des métastases cérébrales, la survie sans progression était meilleure dans le groupe osimertinib que dans le bras chimiothérapie (HR = 0,32 ; IC₉₅ : 0,21-0,49) [10].

◆ **Types de mutations et mutations rares de l'EGFR**

L'impact semble varier selon le type de mutation de l'EGFR. Ainsi, la survie sans progression est meilleure en cas de délétion de l'exon 19 qu'en cas de mutation L858R, avec une augmentation de 50 % de l'effet des ITK (11). Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé dans l'essai FLAURA (cf. infra). Concernant les mutations rares, l'effet des ITK est variable. Ainsi, dans l'analyse post hoc des essais LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6, un bénéfice du traitement par afatinib est observé pour les mutations G719X, S768I et L861Q, mais non pas pour les insertions de l'exon 20 ni pour les mutations T790M de novo (12). Des données similaires ont été obtenues par l'IFCT à partir de la cohorte BIOMARQUEURS France (3).

Quel ITK de l'EGFR utiliser en première ligne ?

Les recommandations actuelles ne précisent pas quel est l'ITK pour lequel opter en première ligne, entre l'erlotinib, le géfitinib et l'afatinib. Une étude randomisée a comparé 2 ITK en première ligne dans le CBNPC présentant des mutations communes de l'EGFR. L'étude de phase IIb LUX-Lung 7 a montré que l'afatinib permet une réduction du risque de progression par rapport au géfitinib (HR = 0,73 ; IC₉₅ : 0,57-0,95). Néanmoins,

la différence en termes de survie sans progression médiane (11,0 versus 10,9 mois) ne paraissait pas cliniquement pertinente, du fait d'une différence apparaissant vers le douzième mois. La survie globale était similaire sous afatinib et sous géfitinib, avec une médiane de 27,9 versus 24,5 mois, respectivement (HR = 0,86 ; IC₉₅ : 0,66-1,12). Par ailleurs, les effets indésirables étaient plus nombreux, même si cela n'a pas semblé altérer la qualité de vie (13).

Quels autres schémas utiliser en première ligne ?

◆ **Association d'un ITK à un antiangiogénique**

Une étude asiatique de phase II randomisée (14) a évalué l'effet de l'adjonction du bévécizumab à l'erlotinib en première ligne dans les CBNPC EGFR muté. La survie sans progression était plus longue dans le groupe bévécizumab + erlotinib que dans le groupe erlotinib seul (16,0 versus 9,7 mois ; HR = 0,54 ; IC₉₅ : 0,36-0,79). Le profil de tolérance était acceptable avec la combinaison des traitements. Cette association ne fait pas partie des standards dans les recommandations françaises.

◆ **Association d'un ITK à un antiestrogène chez des femmes ménopausées**

L'IFCT a mené un essai clinique randomisé de phase II (essai Ladie) évaluant l'adjonction d'un antiestrogène (fulvestrant) à un traitement par ITK (géfitinib), en première ou deuxième ligne, chez des patientes ménopausées. Les inclusions se sont terminées en 2016.

◆ **Association d'un ITK de l'EGFR à un anticorps monoclonal**

Une étude de phase II (ACE) menée par l'IFCT est ouverte depuis 2016. Elle évalue l'association de cétuximab à l'afatinib en première ligne de traitement dans les CBNPC porteurs d'une mutation commune de l'EGFR. Un essai similaire mené par le SWOG est en cours.

◆ **Utilisation des nouveaux ITK de l'EGFR en première ligne**

Dacomitinib

Les résultats de l'étude ARCHER 1050 (15), qui a comparé le dacomitinib (ITK de deuxième génération) au géfitinib en première ligne, ont été publiés très récemment. Le taux de réponse était compa-

V. Fallet déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly (invitation à des congrès nationaux et internationaux) ; Roche, Lilly, BMS, Novartis, AstraZeneca, Merck, AbbVie, Pfizer, Amgen (essais thérapeutiques sans contre-partie financière en tant qu'investigateur ou co-investigateur) ; AstraZeneca (subvention de recherche).

J. Cadranel déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, Lilly, Pfizer, Novartis, BMS, MSD (honoraires pour réunions d'expert) ; Roche, Lilly, BMS, Novartis, AstraZeneca, Merck, AbbVie, Pfizer, Amgen (essais thérapeutiques sans contre-partie financière en tant qu'investigateur ou co-investigateur) ; AstraZeneca (subvention de recherche).

rable dans les 2 groupes (75 et 72 %). La survie sans progression était nettement supérieure dans le groupe traité par dacomitinib (14,7 versus 9,2 mois; HR = 0,59; IC₉₅: 0,47-0,74), les courbes se séparant avant le sixième mois de traitement. Ce bénéfice était obtenu au prix d'une toxicité accrue, notamment au niveau cutané et digestif, avec un risque de survenue d'effets indésirables de grade 3 de près de 51 % pour les patients sous dacomitinib. Ces résultats sont très différents de ceux de l'essai LUX-Lung 7, mais cette différence ne peut s'expliquer par le seul fait que l'essai ARCHER a été réalisé sur une population strictement asiatique et ne présentant pas de métastases cérébrales. Une demande d'enregistrement global a été déposée.

Osimertinib

Au cours de la session présidentielle de l'ESMO 2017, les résultats de l'étude de phase III FLAURA ont été présentés, et publié récemment (16). L'osimertinib a montré sa supériorité sur l'erlotinib ou le géfitinib en première ligne, avec comme objectif principal une survie sans progression prolongée (18,9 versus 10,2 mois; HR = 0,46; IC₉₅: 0,37-0,57); le profil de tolérance est similaire. L'amplitude du bénéfice est semblable quels que soient les sous-groupes, en particulier celui des malades caucasiens (36 %) ou présentant des métastases cérébrales (20,8 %). Bien que le taux de réponses objectives ne soit pas différent dans les 2 groupes, les courbes de survie sans progression se séparent dès la première évaluation. Les données de survie globale n'étaient pas matures, mais les courbes se séparent très tôt au cours du suivi.

Quel traitement proposer en deuxième ligne après un ITK de l'EGFR ?

Sous ITK de l'EGFR de première génération, une progression est généralement observée après 10 à 12 mois de traitement. Plusieurs mécanismes de résistance secondaire ont été décrits (17), le plus fréquent étant la sélection d'un clone mutant présentant une mutation de résistance T790M de l'exon 20 de l'EGFR associée à la mutation activatrice initiale. Cette mutation de résistance, retrouvée dans environ 60 % des cas, doit être recherchée lors de toute progression sous ITK de l'EGFR, soit dans l'ADN tumoral circulant, soit lors d'une nouvelle biopsie si cette dernière est possible.

En présence d'une mutation T790M

L'étude de phase III AURA3 a évalué l'efficacité de l'osimertinib par rapport à une chimiothérapie chez 419 patients chez qui avait été identifiée une mutation T790M lors de la progression sous ITK. La survie sans progression a été significativement plus longue dans le groupe osimertinib (10,1 versus 4,4 mois; HR = 0,30; IC₉₅: 0,23-0,41), y compris dans une analyse en sous-groupes des patients présentant des localisations cérébrales secondaires mesurables ou évaluables. Le profil de tolérance était nettement en faveur de l'osimertinib (10). Dans une analyse post hoc non planifiée de l'étude LUX-Lung 7 comparant l'afatinib au géfitinib, 13 % des patients ont reçu de l'osimertinib à la progression, avec une médiane de survie non encore atteinte dans le bras afatinib, et de 46,0 mois dans le bras géfitinib (HR = 0,51; IC₉₅: 0,17-1,52) [13].

En l'absence de mutation T790M

Dans l'étude de phase I AURA (18), l'utilisation de l'osimertinib en l'absence de mutation de l'EGFR T790M n'a permis d'obtenir qu'un taux de réponses de 21 % et une survie sans progression de 2,8 mois. Ces résultats ont conduit à l'arrêt du développement de la molécule en l'absence de mutation T790M. Actuellement, l'ESMO recommande l'utilisation d'une chimiothérapie avec un doublet à base de platine, éventuellement associée au bévacizumab (19) en cas de progression sans cible thérapeutique identifiée. Avec un traitement en deuxième ligne par cisplatine + pémétréxed suivi d'une maintenance, la médiane de survie sans progression est de 5,4 mois, avec une survie globale à 19,5 mois. L'ajout du géfitinib à une chimiothérapie est un facteur de mauvais pronostic, avec un risque de décès plus important (HR = 1,44; IC₉₅: 1,07-1,94) [20]. Cet effet négatif est plus particulièrement observé chez les malades pour lesquels une mutation T790M a pu être identifiée lors de la progression.

Progression oligométastatique

Dans les cas de progression isolée, un traitement localisé permettrait d'éradiquer un clone ayant acquis une résistance alors que le reste de la maladie métastatique resterait sensible à l'inhibition d'EGFR initiale. Après un traitement local, chez des patients sélectionnés, la survie sans progression peut être comprise entre 6 et 10 mois (21, 22) en poursuivant l'ITK initial.

Références bibliographiques

1. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169-81.
2. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERME-TIC-IFCT network. *Ann Oncol* 2013;25(1):126-31.
3. Leduc C, Merlio JP, Besse B et al. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. *Ann Oncol* 2017;28(11):2715-24.
4. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al. 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;387(10026):1415-26.
5. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD010383.
6. Yang JCH, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(2):141-51.
7. Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1394-400.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

