



Cancers bronchiques non à petites cellules EGFR-mutés

Simon Baldacci, Alexis Cortot
Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, CHRU Lille
Institut de Biologie de Lille

Cours du G.O.L.F.
Lyon, 20 novembre 2016

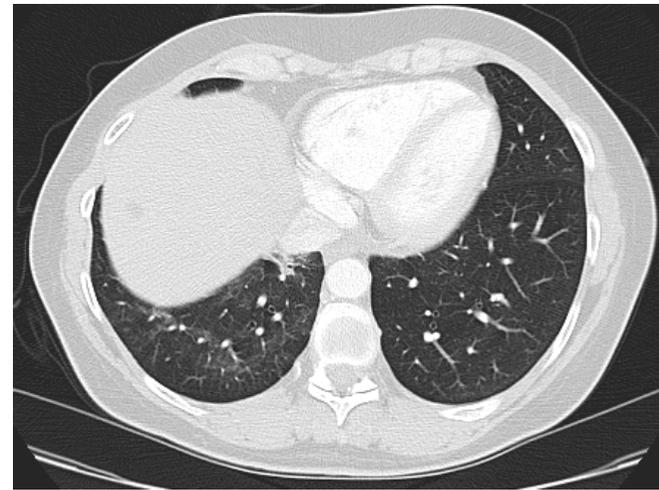
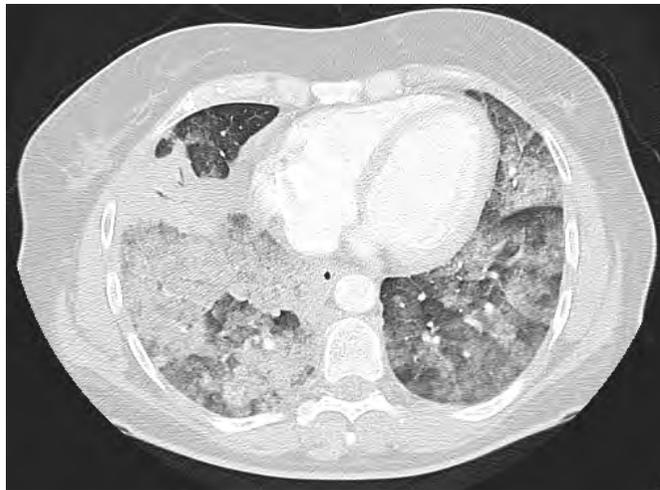
Liens d'intérêt

- Participation à des boards, honoraires : Roche, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim

Plan

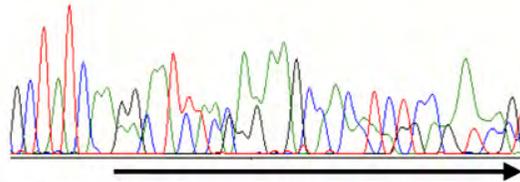
- La voie EGFR
- Epidémiologie et détection des mutations EGFR
- Quel traitement en 1^{ère} ligne ?
 - Essais vs. CT
 - Choix du TKI
 - Gestion pratique
- Quel traitement à progression ?
 - Définition et pièges
 - Maintien du TKI
 - TKI de 3^{ème} génération
 - Perspectives
- Les cas particuliers
 - Les mutations rares
 - Les TKI en traitement adjuvant

La voie de l'Epidermal Growth Factor Receptor



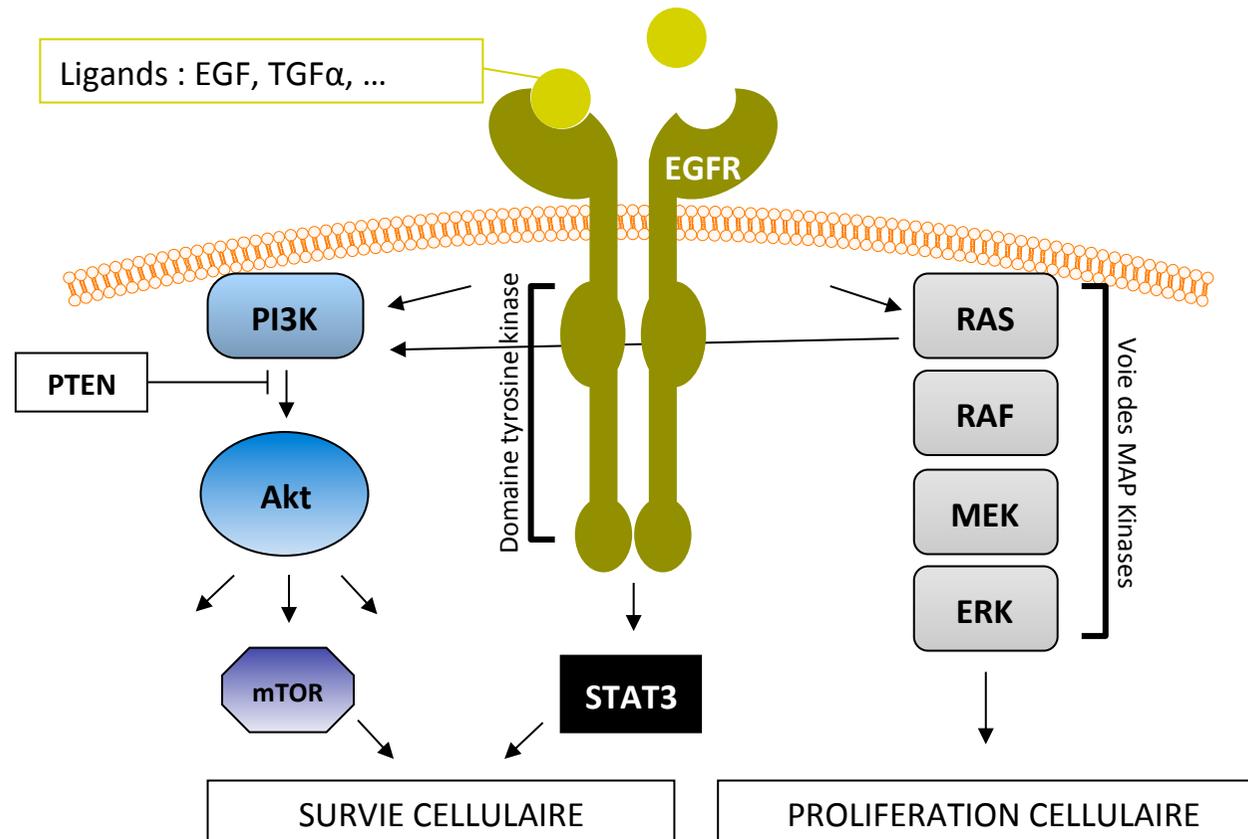
Forward

A 1920 2000 2080 2160 2240 2320
G C T A T C A A G G A A T T A A N A N A A G C C A C A T C T C C N A N A A G
160 170 180 190

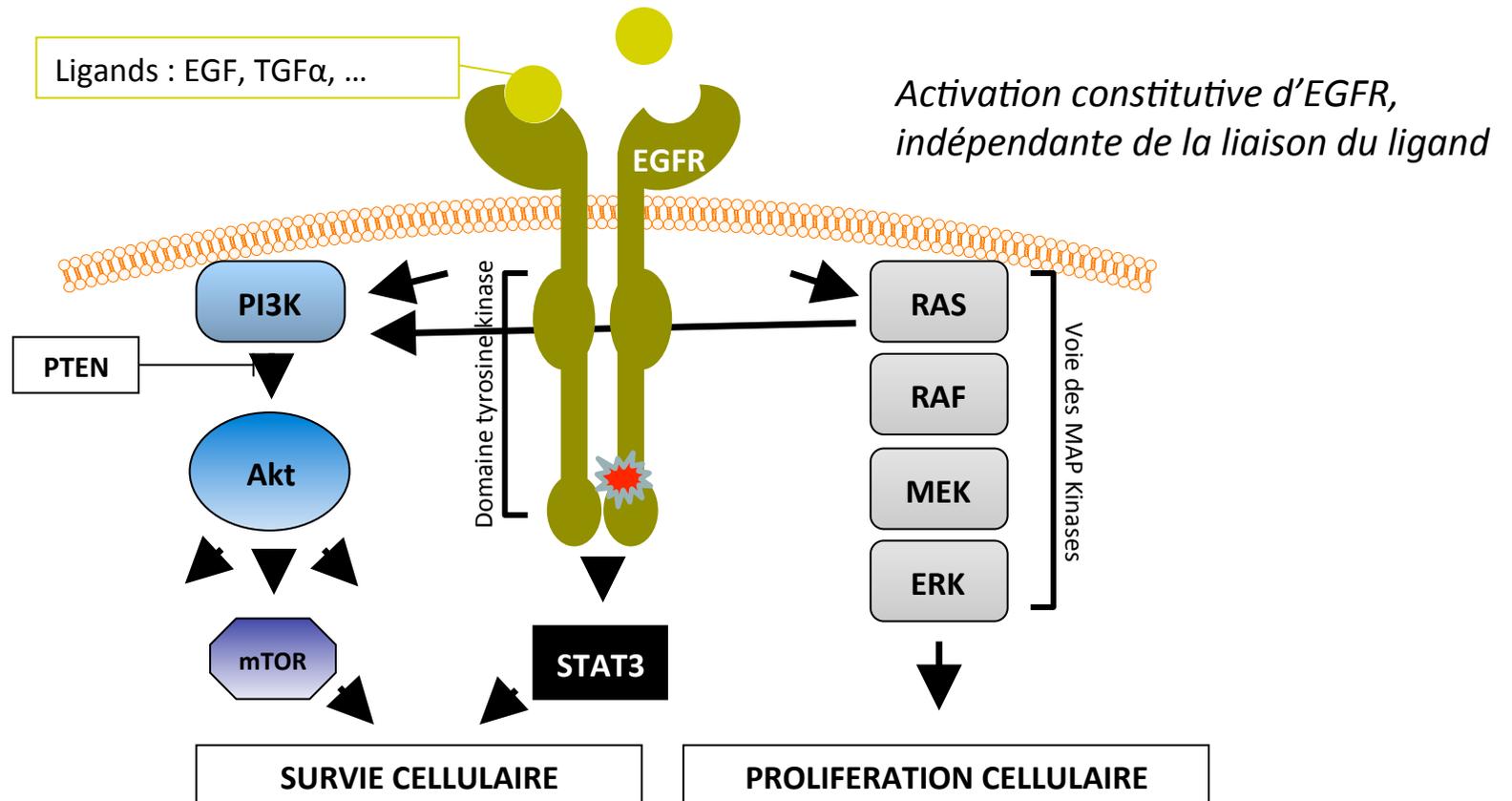


=>Mutation EGFR

La voie de l'Epidermal Growth Factor Receptor

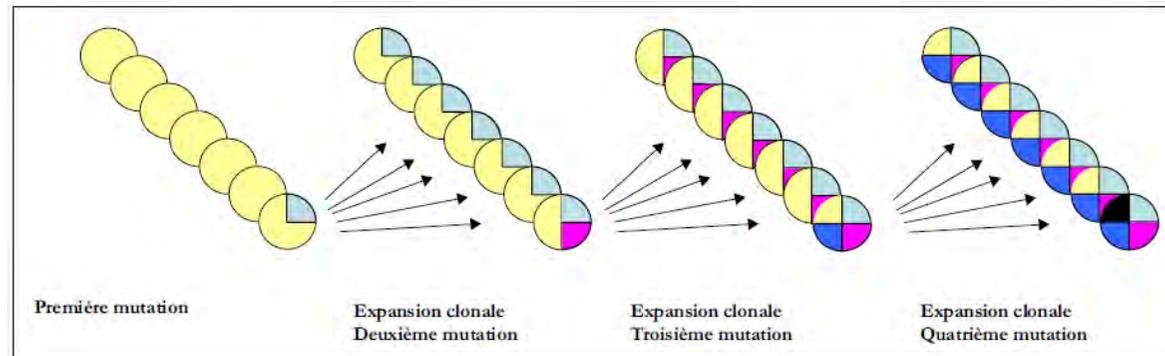


La voie de l'Epidermal Growth Factor Receptor

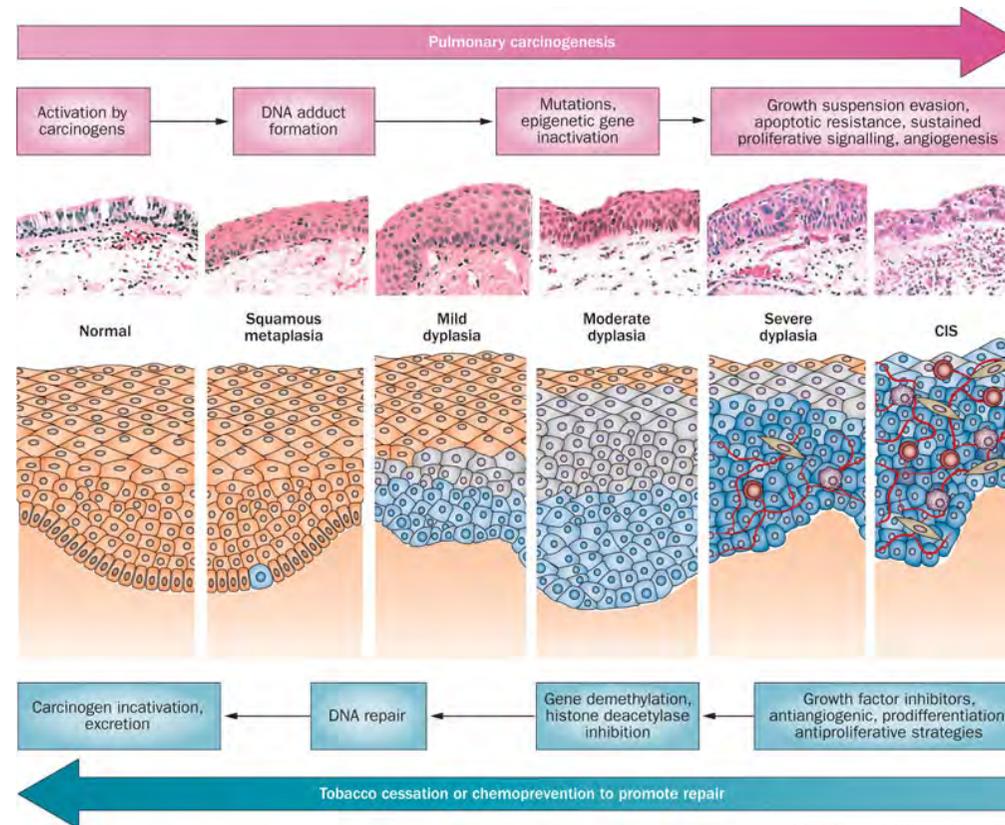


Carcinogenèse multi-étapes et addiction à l'oncogène

- Acquisition successive d'altérations génétiques (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs) et épigénétiques
- Evolution progressive d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse



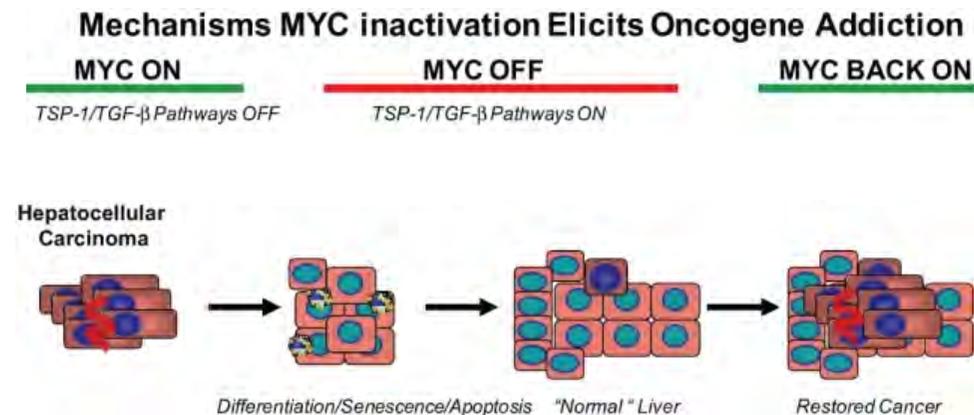
Carcinogénèse multi-étapes et addiction à l'oncogène



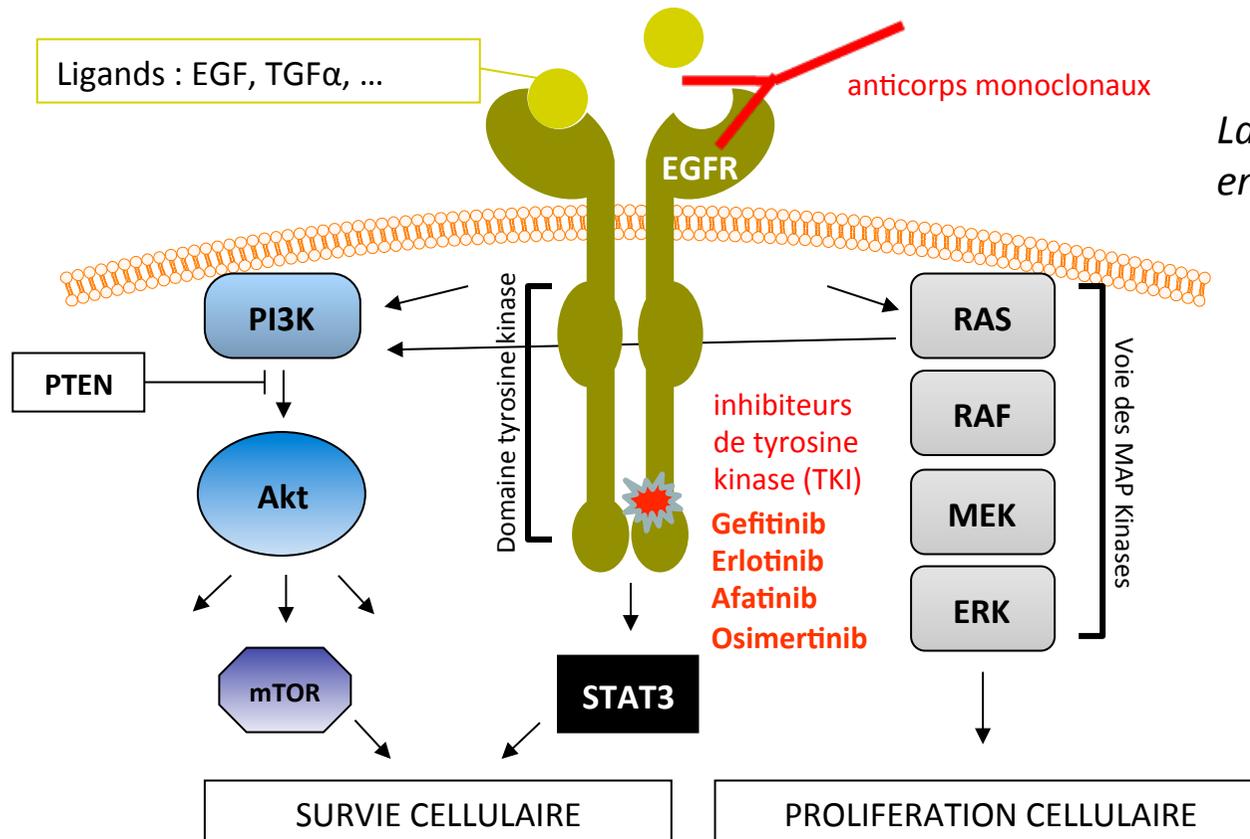
Keith et Miller, Nat Rev Clin oncol 2013

Addiction à l'oncogène

- Malgré l'accumulation d'altérations moléculaires multiples et complexes, **la survie et la prolifération de la cellule cancéreuse sont parfois dépendantes d'un seul oncogène**
- Corollaire : concept de talon d'Achille

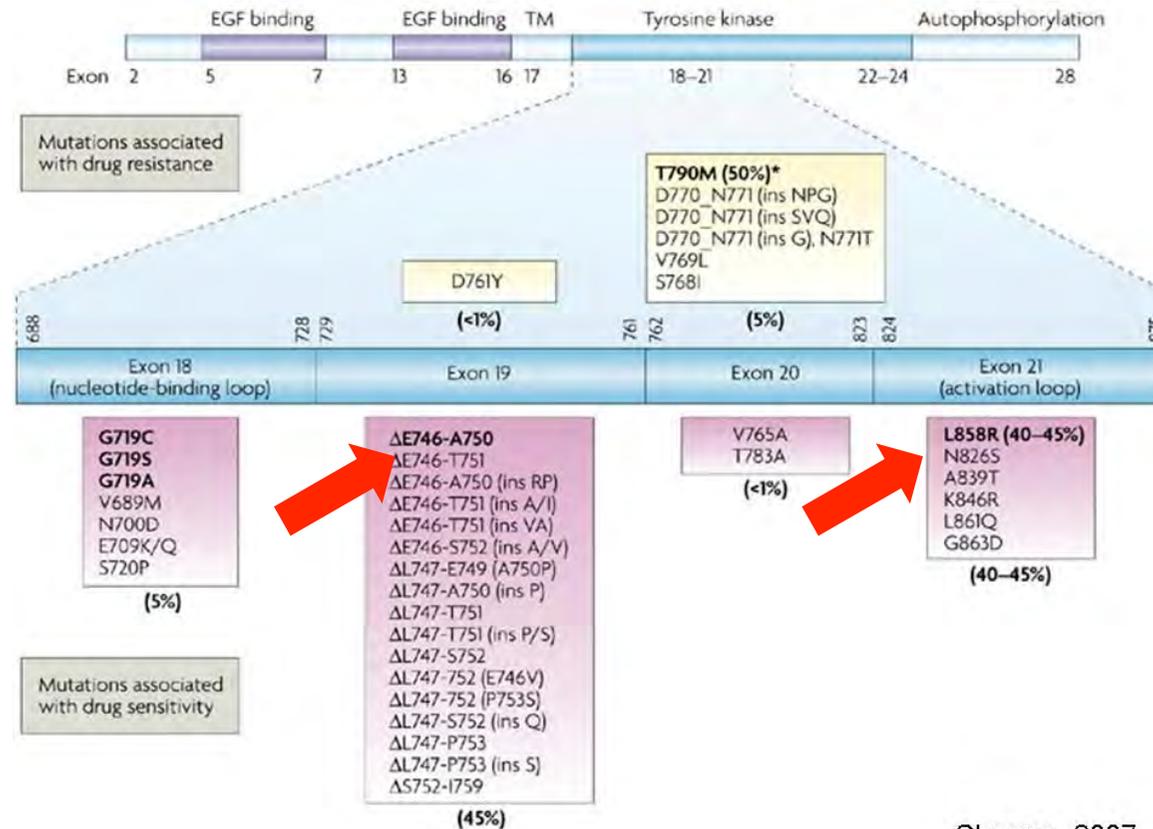


Mutations EGFR



La présence d'une mutation EGFR entraîne une sensibilité aux TKI EGFR

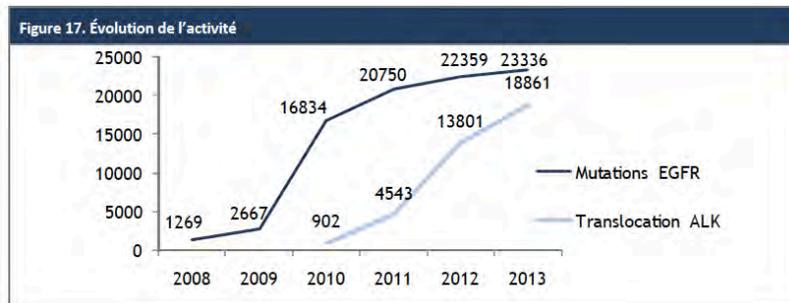
Mutations EGFR



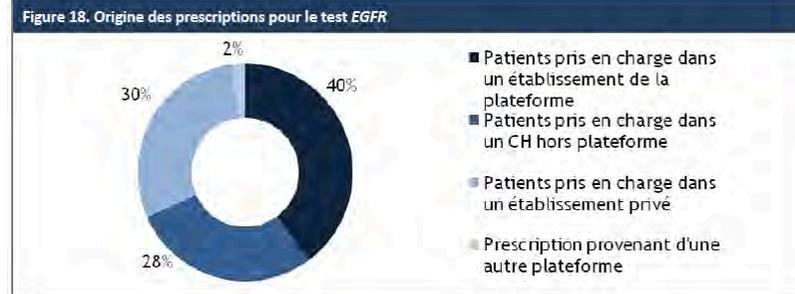
Le modèle français



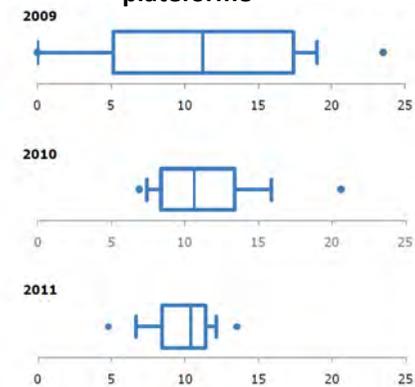
Nombre de tests EGFR demandés chaque année



Origine de la demande de tests EGFR



Répartition des taux de mutations EGFR par plateforme



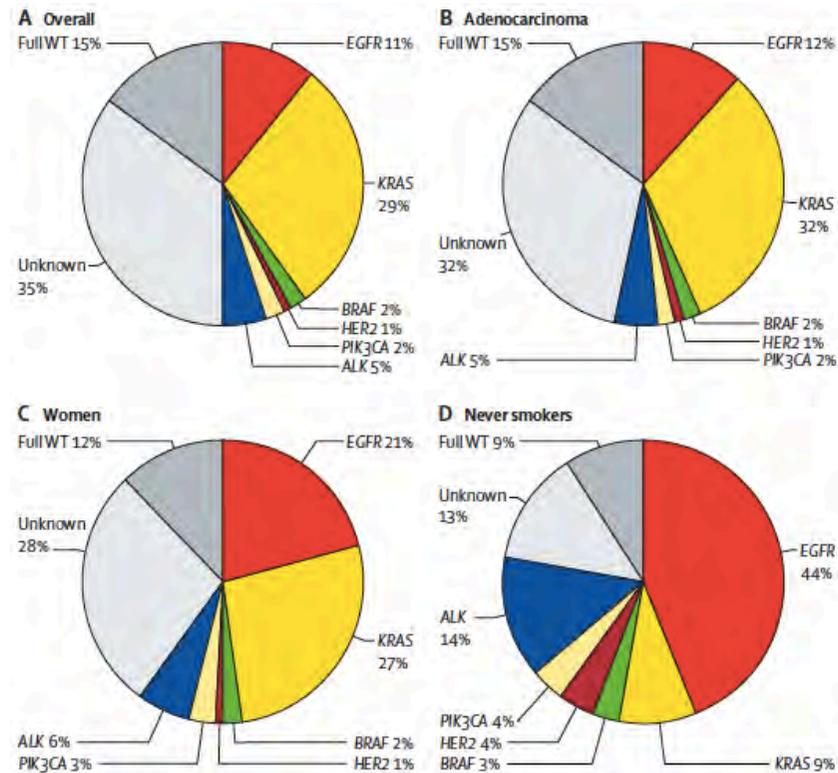
Le modèle français

Tableau 11. Activité 2013 dans le cancer du poumon

Marqueur	Nombre de patients	% d'altérations moléculaires	% de non interprétables
Mutations <i>EGFR</i>	23 336	10,0 %	8,0 %
Translocation <i>ALK</i>	18 861	3,5 %	13,4 %
Mutations <i>KRAS</i>	22 958	27,0 %	7,9 %
Mutations <i>BRAF</i>	20 100	Cellularité trop faible, ADN de mauvaise qualité	8,9 %
Mutations <i>HER2</i>	17 843		10,1 %
Mutations <i>PI3KCA</i>	17 375	2,4 %	10,4 %

Le modèle français

- Etude Biomarqueurs France



Barlesi et al. Lancet 2016

Mutations EGFR

- Plus fréquentes chez
 - les non-fumeurs
 - les femmes
 - les sujets d'origine asiatique
 - Adénocarcinomes
- Nécessité d'une recherche systématique
 - Si seulement les femmes non fumeuses étaient testées, on raterait 57% des mutations EGFR
- 10-12% des CBNPC en France
- 2 principales mutations activatrices :
 - délétions dans l'exon 19
 - substitution L858R
- Modèle d'addiction à l'oncogène

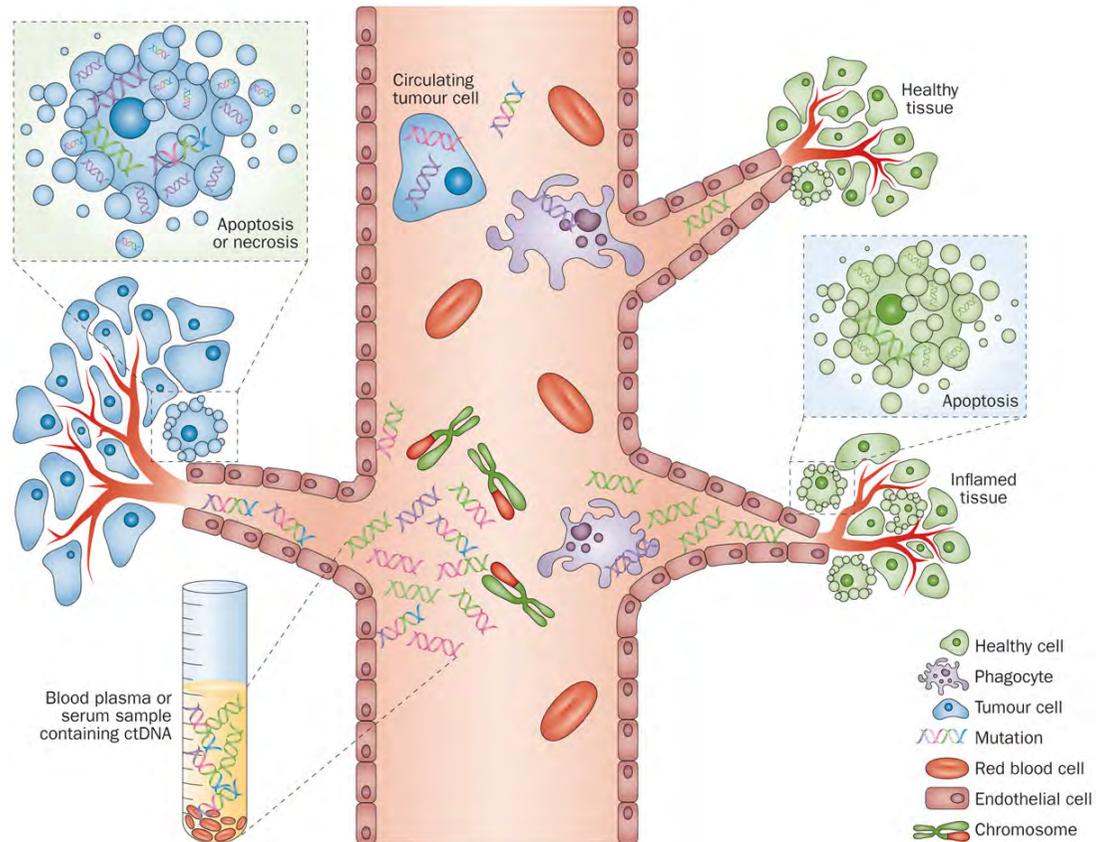
D'Angelo et al. J Clin Oncol 2011



Mutations EGFR

- **Où biopsier?**
 - Bonne concordance (>90%) des mutations EGFR entre les différents sites tumoraux
 - 👍 Biopsier le site le plus accessible
- **Quand biopsier?**
 - Bonne concordance (~100%) des mutations EGFR entre pièce opératoire et biopsie à la rechute
 - Pas d'influence de la chimiothérapie
 - 👍 Pas besoin de rebiopsier si matériel tumoral déjà disponible
- **Comment biopsier?**
 - fibroscopie > ponction sous scanner > EBUS
 - Biopsies liquides

Biopsies liquides

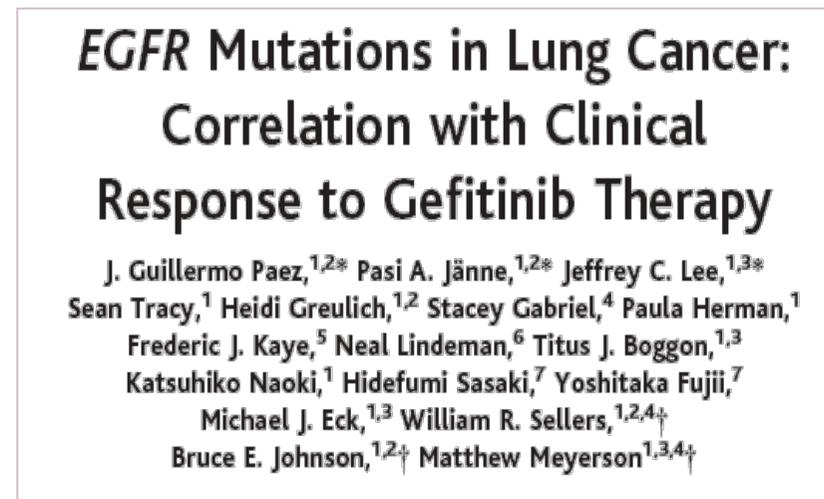
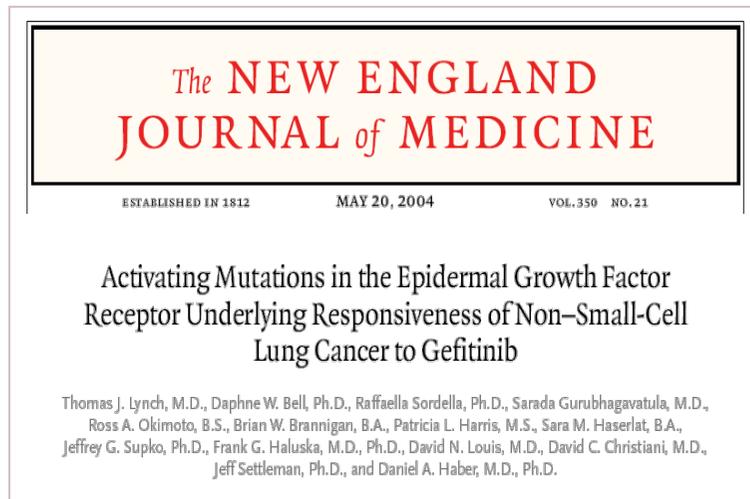


Biopsies liquides

- **Indications des biopsies liquides**
 - Pour les mutations EGFR principalement
 - Au diagnostic, en cas de matériel tumoral insuffisant pour l'analyse moléculaire
 - A la progression pour recherche de la mutation T790M
 - Un résultat négatif ne signifie pas que la mutation n'est pas présente (sensibilité de ~65%)

Inhibiteurs de tyrosine kinase

- Les Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) sont des inhibiteurs ATP-compétitifs spécifiques d'une ou plusieurs kinases
- Les mutations EGFR ont été découvertes chez les patients sensibles aux TKI dirigés contre EGFR



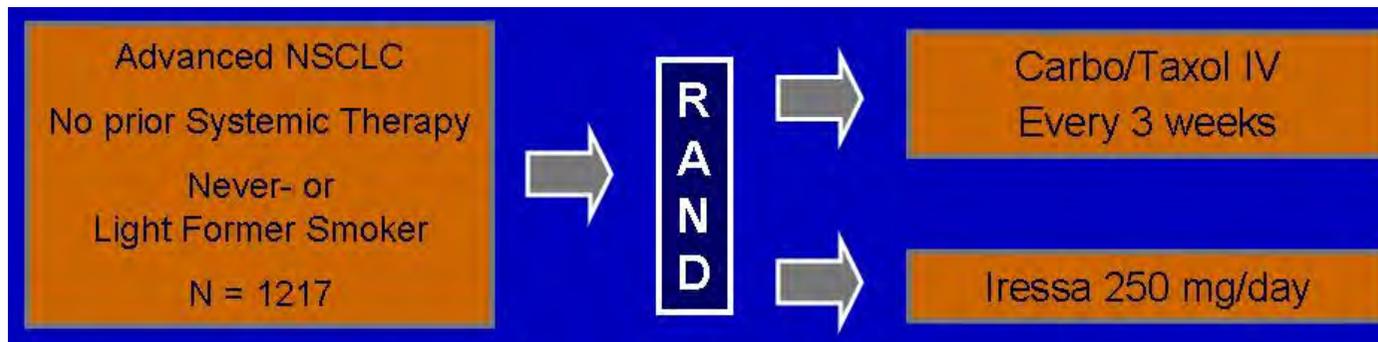
Inhibiteurs de tyrosine kinase

- Différentes générations de TKI

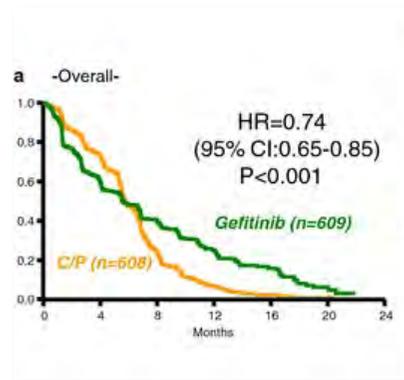
	Drogue	Noyau	Liaison	Efficacité sur T790M in vitro	Efficacité sur T790M patients	Toxicité cutanée et digestive
1ère génération	gefitinib, erlotinib	quinazoline	réversible	Non	Non	++
2ème génération	afatinib	quinazoline	irréversible	Oui	Non	+++
3ème génération	osimertinib	pyrimidine	irréversible	Oui	Oui	+

Inhibiteurs de tyrosine kinase

- Etude princeps : essai IPASS
- Essai de phase III, randomisé, ouvert, en population asiatique

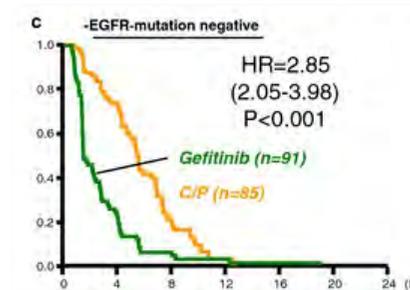
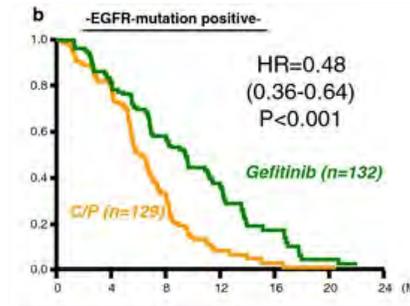


Inhibiteurs de tyrosine kinase



Muté

Non muté



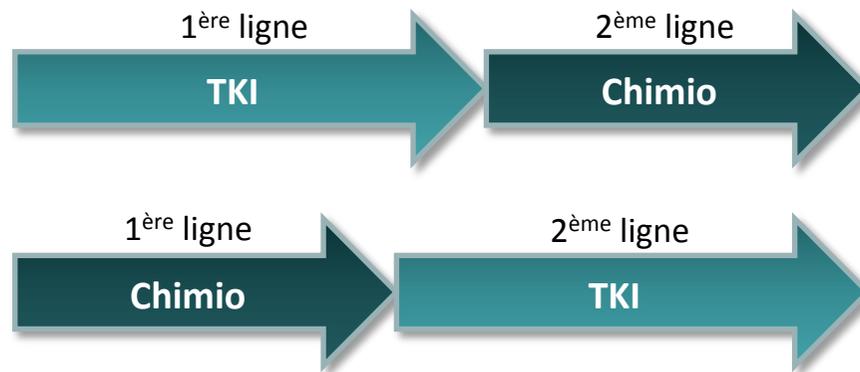
Inhibiteurs de tyrosine kinase

- La présence d'une mutation EGFR est associée à une efficacité des TKI EGFR

Etudes	Zone géographique	TKI	Tx de réponse (%)	SSP médiane TKI (mois)	SG médiane TKI (mois)
Mok	Asie	G	71	9,5	21,6
Mistudomi	Asie	G	62	9,2	36
Maemondo	Asie	G	74	10,4	30,5
Zhou	Asie	E	83	13,1	22,7
Rosell	Europe	E	58	9,7	22,9
Yang	Asie/Europe	A	56	11,1	31,6
Wu	Asie	A	66,9	11	23,6

Inhibiteurs de tyrosine kinase

- Pas de bénéfice de survie globale
- Dû au cross-over : les patients traités par chimio reçoivent un TKI plus tard



Inhibiteurs de tyrosine kinase

- **Profil de toxicité** très favorable...

Inhibiteurs de tyrosine kinase

- **Profil de toxicité** très favorable... mais non négligeable
 - Toxicité cutanée
 - Rash acnéiforme
 - Xérose cutanée
 - Fissures, crevasses
 - Paronychies

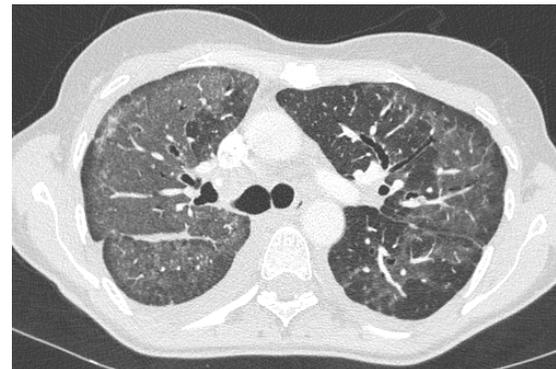


Inhibiteurs de tyrosine kinase

- **Profil de toxicité** très favorable... mais non négligeable
 - Toxicité cutanée
 - Toxicité digestive
 - Mucite (afatinib)
 - Diarrhées

Inhibiteurs de tyrosine kinase

- **Profil de toxicité** très favorable... mais non négligeable
 - Toxicité cutanée
 - Toxicité digestive
 - Mucite (afatinib)
 - Diarrhées
 - Toxicité hépatique : élévation transaminases (surveillance hebdomadaire durant 2 mois puis mensuelle)
 - Toxicité pulmonaire : PID

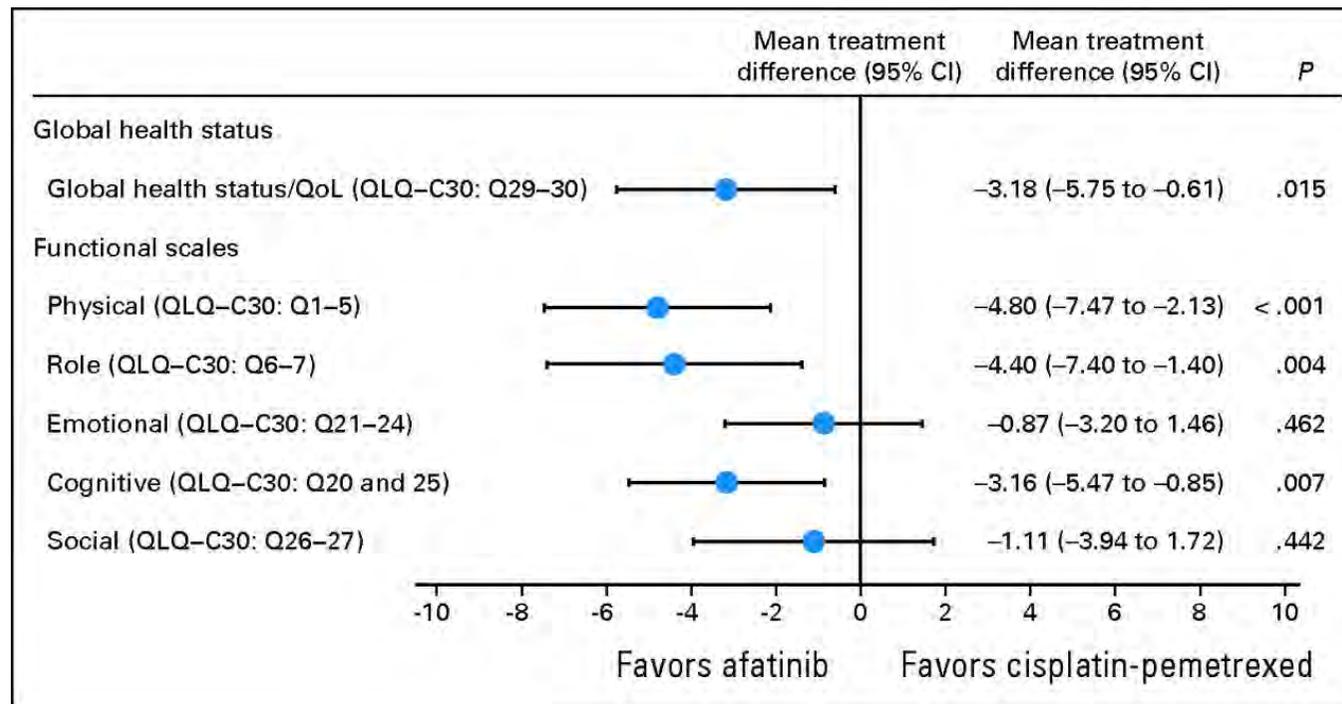


Inhibiteurs de tyrosine kinase

- **Ordonnance type**
 - **Diprosone** : 1 application/j sur zones inflammatoires (+/- lotion)
 - **Dexeryl** : 3 applications/j sur zones sèches + talon et pulpe
- Si insuffisant (ou utilisé d'emblée)
 - **Doxycycline** 100mg/j pendant les **6 à 8 premières semaines**
 - Risque photosensibilité, folliculites
- Si insuffisant
 - Réduire dose TKI ou changer de TKI
- Paronychies : Bains antiseptiques, Diprosone
- Fissures : Super-Glu
- Mucites : bains de bouche corticoïdes ou aspirine

Inhibiteurs de tyrosine kinase

- Bénéfice en termes de qualité de vie



CBNPC EGFR-mutés

- **1^{ère} ligne : TKI ou chimio?**

- Pas de différence statistiquement significative sur la survie globale, dès lors que le patient reçoit bien son TKI



- **Intérêt de commencer par la chimiothérapie:**

- Pas d'attente des résultats des mutations
- Chimiothérapie passée au moment où l'état général est le meilleur

- **Intérêt de commencer par le TKI 😊**

- Traitement le plus efficace
- Pas de risque que le patient ne puisse pas bénéficier du traitement par TKI
- Effet délétère potentiel pour les patients L858R
- Possibilité de reprendre un TKI en 3^{ème} ligne

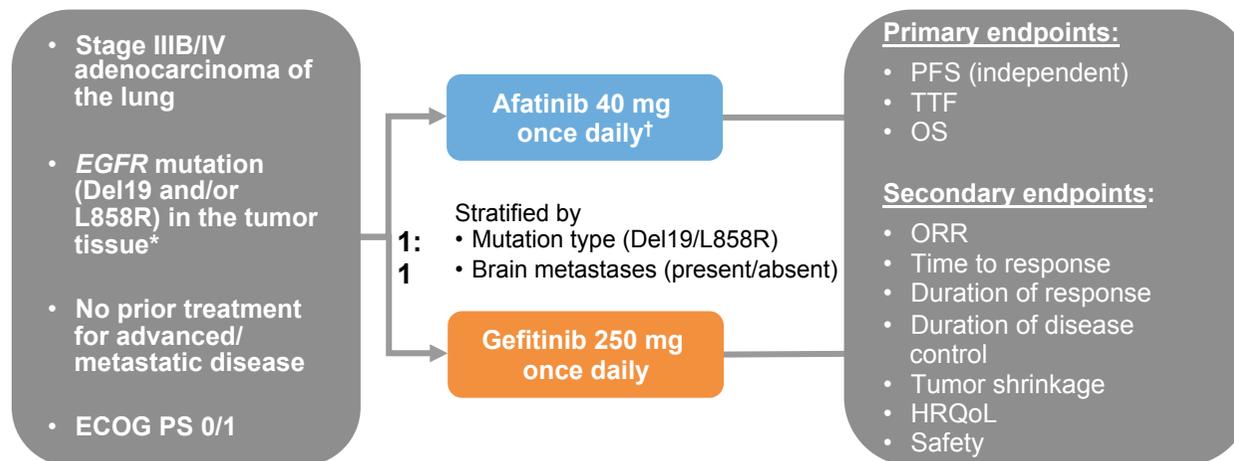
CBNPC EGFR-mutés

- Quel TKI?
 - Arguments indirects

	géfítinib	erlotinib	afatinib
	Iressa® 250 mg/j	Tarceva® 150 mg/j	Giotrif® 40 mg/j
Médiane SSP	10-12 mois	9-13 mois	11-13 mois
Bénéfice SG vs. chimio	non	non	oui (del19)
Toxicité	+	++	+++
Réduction dose possible	non	oui	oui
Habitude/recul	+++	++	+
AMM	tte ligne	tte ligne	TKI-naïf

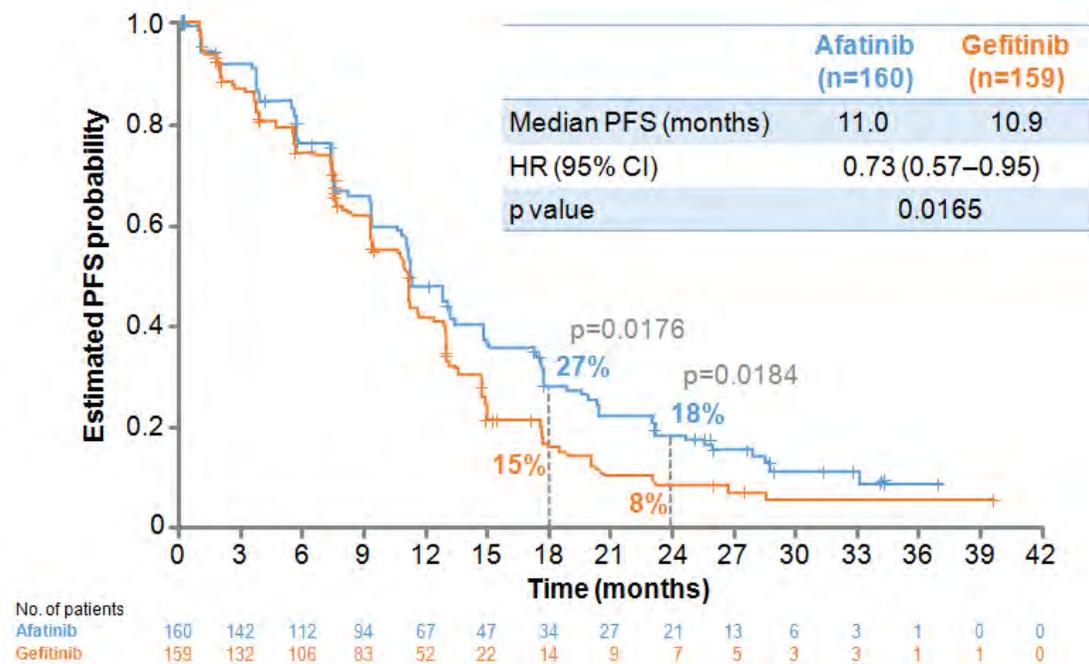
CBNPC EGFR-mutés

- Quel TKI?
 - Comparaison? LUX-LUNG 7, essai de phase II randomisé



CBNPC EGFR-mutés

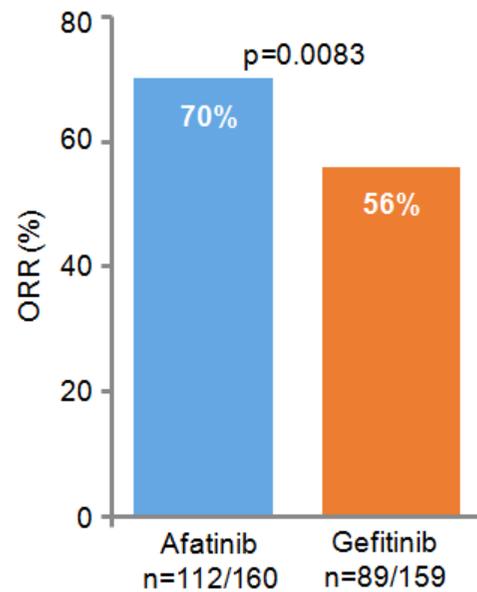
- Quel TKI?



CBNPC EGFR-mutés

- Quel TKI?

Taux de réponse



Durée de réponse

	Afatinib (n=112)	Gefitinib (n=89)
Median DoR (months)	10.1	8.4
95% CI	(7.8–11.1)	(7.4–10.9)

CBNPC EGFR-mutés

- Quel TKI?

Events, %	Afatinib (n=160)	Gefitinib (n=159)
Any AE	98.8	100.0
Drug-related AEs	97.5	96.2
AEs leading to dose reduction*	41.9	1.9*
Drug-related AEs leading to discontinuation	6.3	6.3
Serious AEs	44.4	37.1
Drug-related serious AEs	10.6	4.4 [†]
Drug-related fatal AE	-	0.6 [‡]

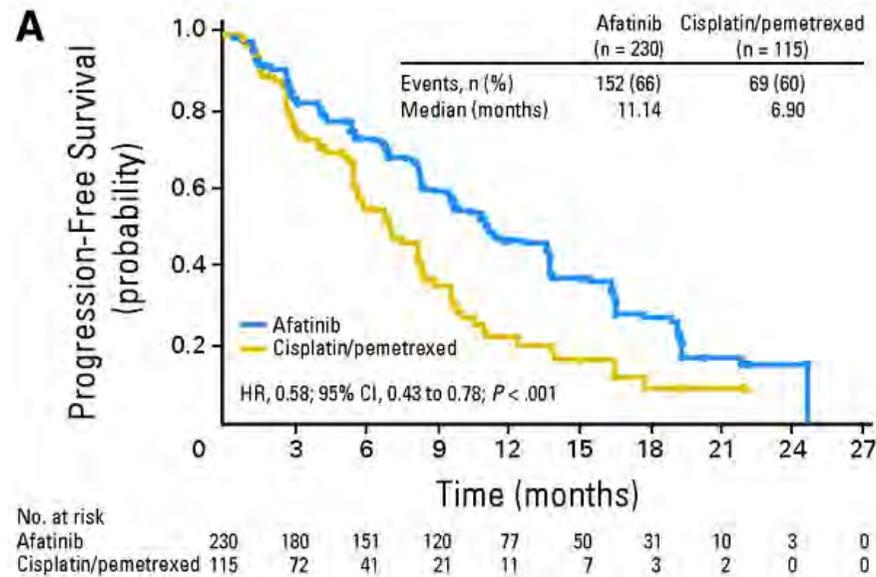
AE category, %	Afatinib (n=160)		Gefitinib (n=159)	
	All	Grade 3	All	Grade 3
Diarrhea	90.0	11.9 [†]	61.0	1.3
Rash/acne*	88.8	9.4	81.1	3.1
Stomatitis*	64.4	4.4	23.9	-
Paronychia*	55.6	1.9	17.0	0.6
Dry skin	32.5	-	37.1	-
Pruritus	23.1	-	22.6	-
Fatigue*	20.6	5.6	14.5	-
Decreased appetite	16.3	0.6	11.9	-
Nausea	16.3	1.3	13.8	-
Alopecia	10.6	-	15.1	-
Vomiting	10.6	-	3.8	0.6
ALT increased	9.4	-	23.9	7.5 [‡]
AST increased	6.3	-	20.8	2.5

CBNPC EGFR-mutés

- **Que faire en cas de résistance primaire ?**
 - Vérifier l'observance
 - Vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse (phytothérapie)
 - Vérifier l'absence de tabagisme actif
 - Peut être dû à des altérations associées (amplification de MET, délétion PTEN, mutation PIK3CA)

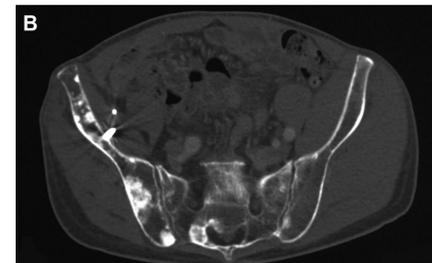
CBNPC EGFR-mutés

- **Résistance acquise**
 - Systématique, environ 10-12 mois après début du traitement



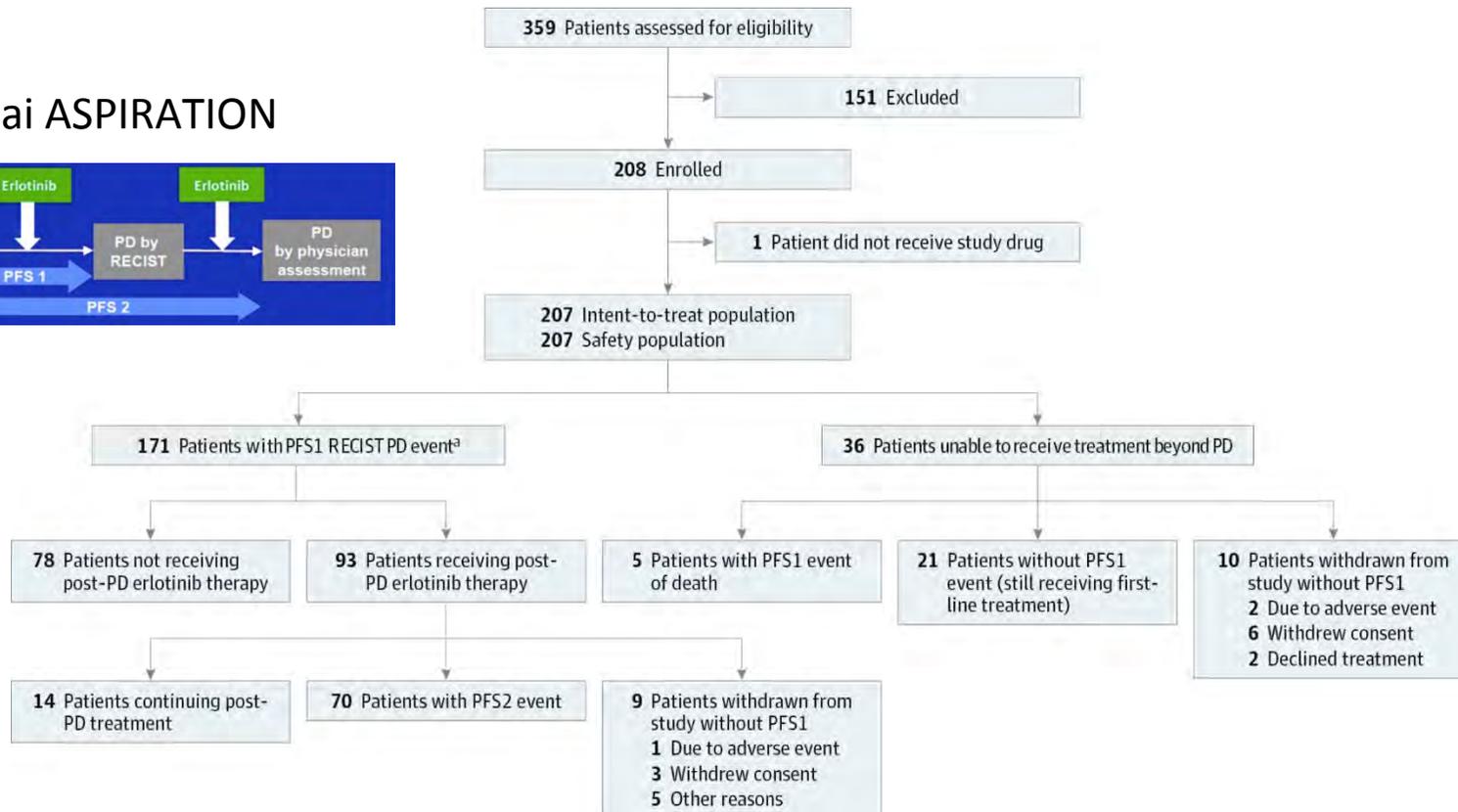
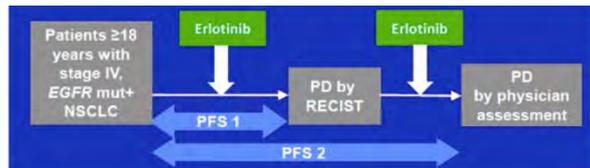
CBNPC EGFR-mutés

- Que faire en cas de progression?
 - Se méfier des fausses progressions osseuses (ostéocondensations hypermétaboliques)
 - Considérer la poursuite du TKI si maintien d'un bénéfice clinique et progression radiologique modérée
 - À éviter en cas de progression cérébrale même asymptomatique
 - Envisager un traitement local si progression localisée
 - Radiothérapie stéréotaxique
 - Éviter la radiothérapie encéphalique totale (troubles cognitifs)
 - Chirurgie



Au-delà de la progression RECIST

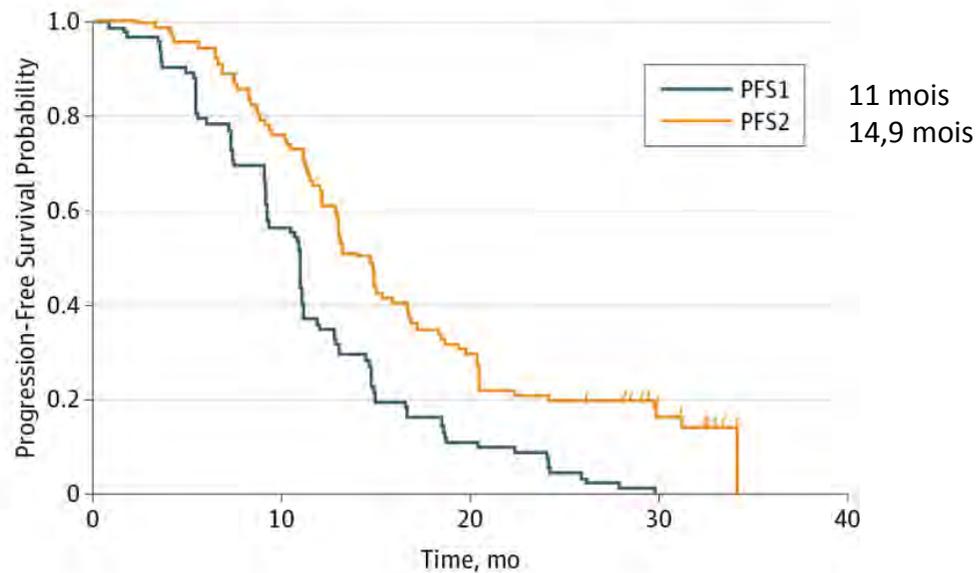
Essai ASPIRATION



Au-delà de la progression RECIST

Essai ASPIRATION

c PFS1 and time to off-erlotinib progression (PFS2)



No. at risk	0	10	20	30	40
PFS1	93	52	10	0	0
PFS2	93	70	27	9	0

Traitement local des progressions oligométastatiques

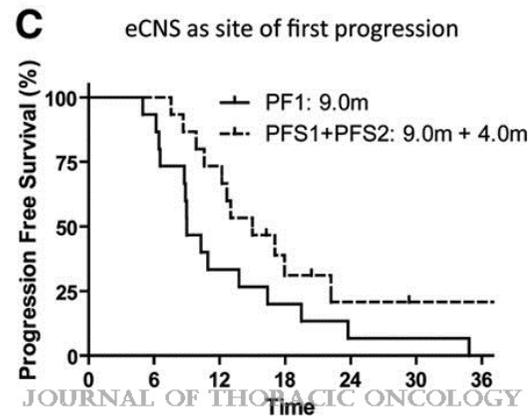
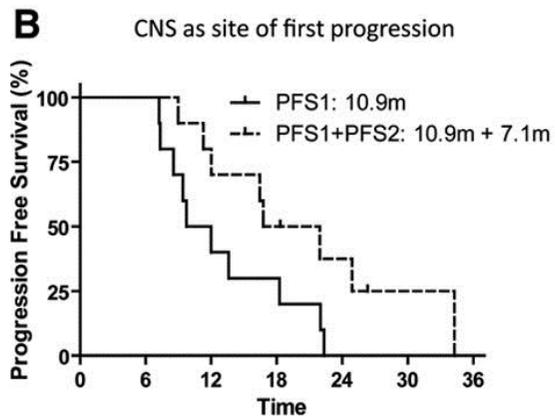
Etude rétrospective

65 patients EGFR-mutés (n=27) ou ALK+ (n=38)

Progression localisée sous erlotinib ou crizotinib chez 25 patients

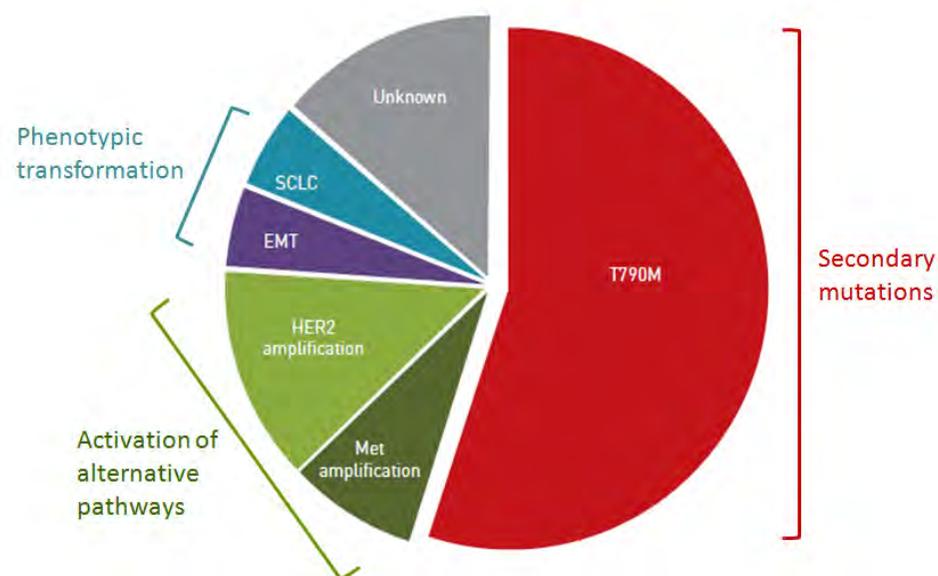
Radiothérapie (24/25) ou chirurgie (1/25)

→ SSP post-progression localisée = 6,2 mois

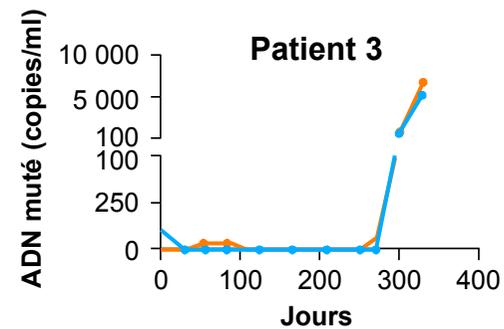
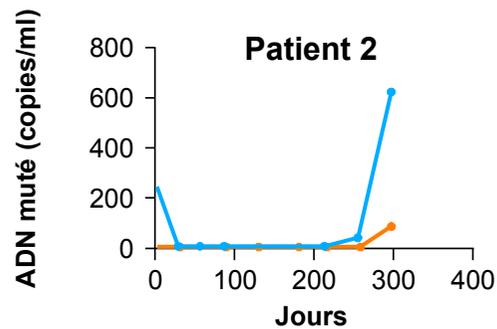
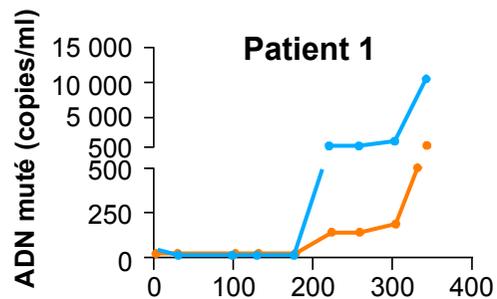


A progression

- **Que faire en cas de progression?**
 - Identifier le mécanisme de résistance : **intérêt de la biopsie liquide et de la re-biopsie tissulaire**



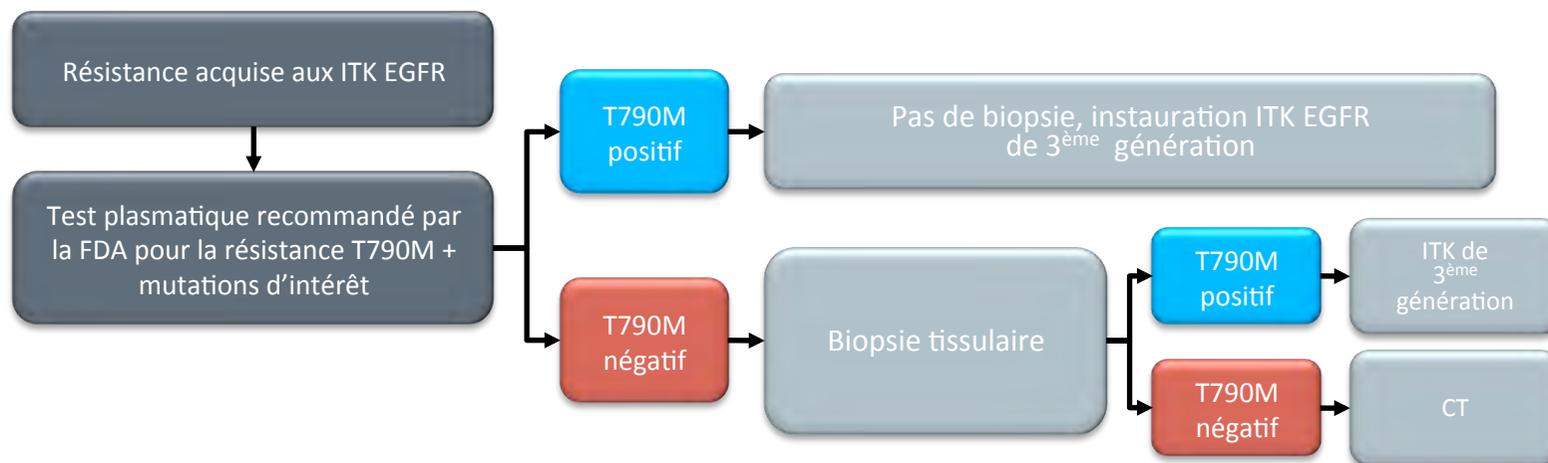
A progression



— EGFR del19 — EGFR T790M — L858R

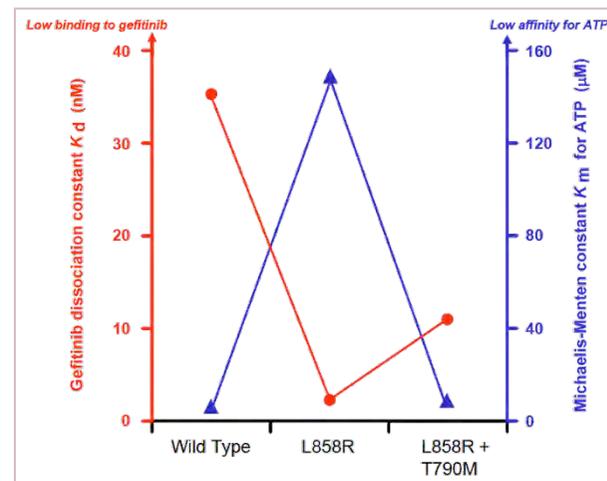
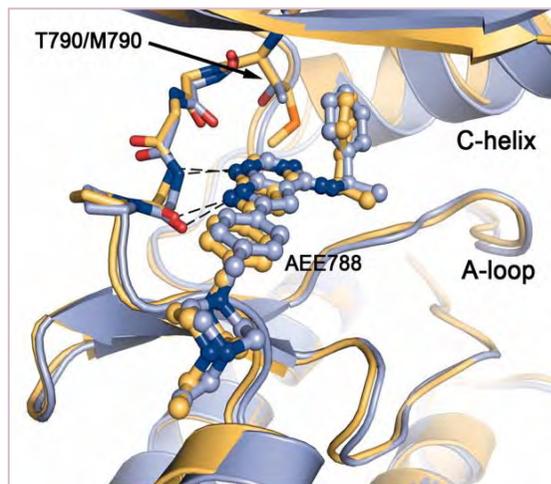
A progression

- Place de la biopsie tissulaire



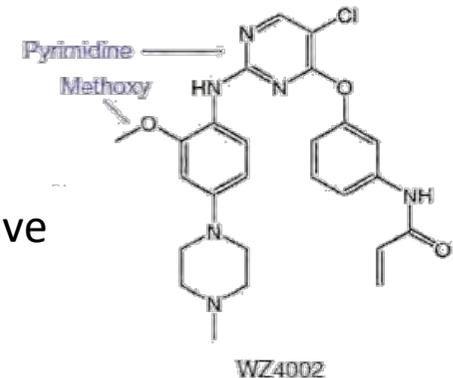
Mutation T790M

- 50-60% des cas de progression sous TKI
- Survient sur le résidu “gatekeeper” (accès poche de fixation de l’ATP)
- Restaure l’affinité du récepteur pour l’ATP
- Restaure l’activité d’EGFR et des voies sous-jacentes



Mutation T790M

- TKI de 3^{ème} génération
 - Noyau pyrimidine
 - Irréversibles, liaison covalente à la cystéine C797
 - Actifs contre la T790M
 - Epargnent EGFR non-muté : moins de toxicité cutanée et digestive
 - 1^{er} composé : WZ4002



nature

Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M

Wenjun Zhou^{1,2*}, Dalia Ercan^{3,4*}, Liang Chen^{3,4*}, Cai-Hong Yun^{1,2*}, Danan Li^{3,4}, Marzia Capelletti^{3,4}

TKI de 3ème génération

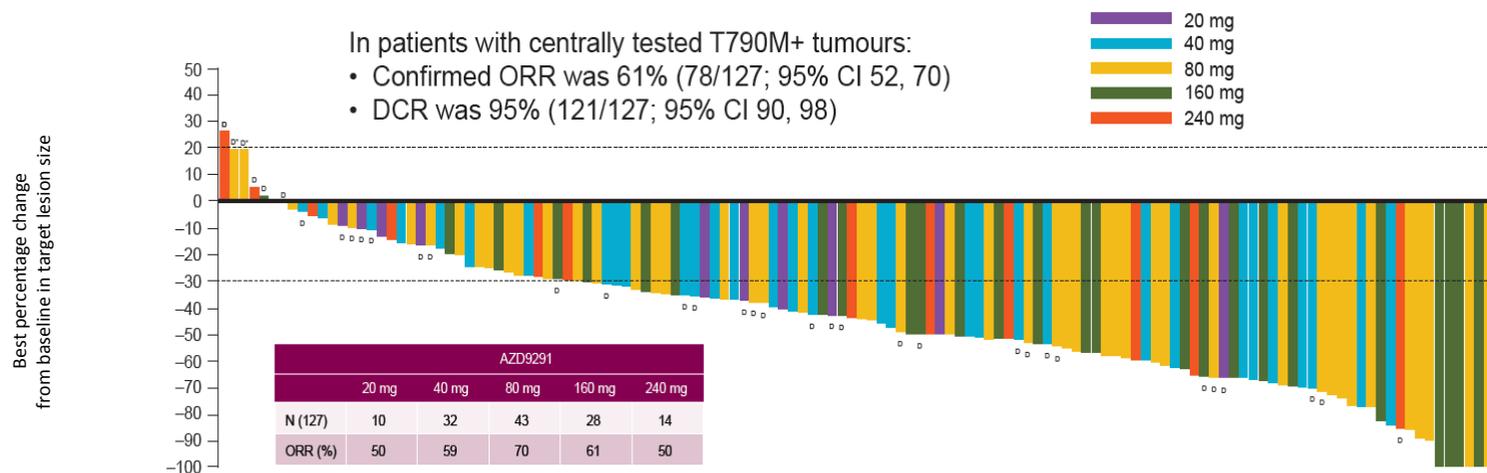
	WZ4002	AZD9291	CO-1686	EGF816	BI1482694	ASP8273
Autre nom		osimertinib (TAGRISSO™)	rociletinib		HM61713 olmutinib	
Compagnie	Gatekeeper Ph.	Astra-Zeneca	Clovis	Novartis	Boehringer- Ingelheim	Astellas
1 ^{ère} publication	2009	2014	2013	2016	2016	NA
développement	stoppé	AMM	stoppé	ph. II	ph. II/III	ph. III

TKI de 3ème génération

AZD9291, osimertinib (TAGRISSO™)

Phase I, pts EGFR+ progressant sous TKI, n = 253

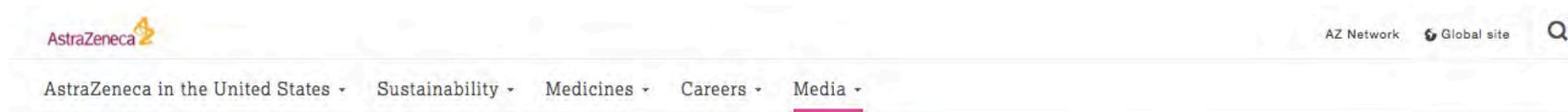
Toxicité : peu de rash et diarrhées, tox. ophtalmo, élévation transaminases, PID



→ AMM depuis déc 2015 chez les patients porteurs de T790M

TKI de 3ème génération

- Essai de phase III osimertinib vs. Chimiothérapie chez les patients T790M-positifs



*TAGRISSE® (osimertinib) met primary endpoint in phase III
2nd-line lung cancer trial*

Mme W.

- Femme 59 ans, non fumeuse, pas d'ATCD
- Adk TTF1+, mutation EGFR
- Gécitinib puis chimio + gécitinib puis chimio x2, progression méningée et systémique
- Re-biopsie :

Résultat de l'analyse moléculaire

Résultats pour EGFR

Gène EGFR:

Deux mutations:

Exon 19

Type : Délétion

Conséquence : Protéine anormale.

Exon 20

Type : c.2369C>T

Conséquence : p.Thr790Met (protéine anormale)

Résultats pour HER2

Gène HER2 : Aucune anomalie détectée

Résultats pour KRAS

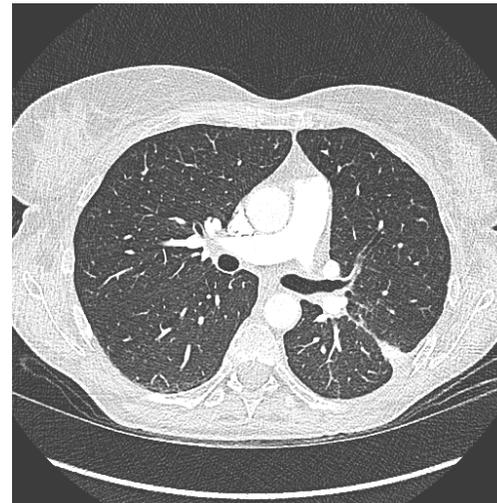
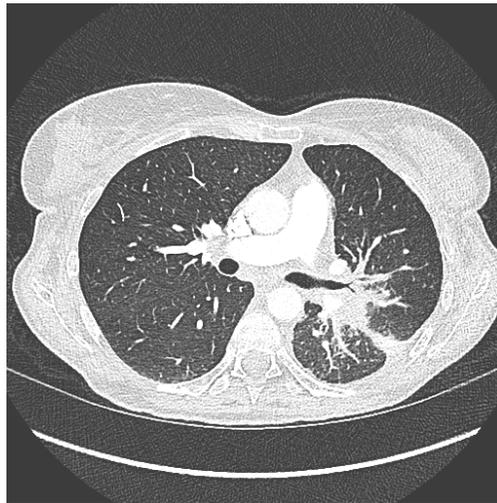
Gène KRAS : Aucune anomalie détectée

Résultats pour BRAF

Gène BRAF : Aucune anomalie détectée

TKI de 3^{ème} génération

- Traitement par osimertinib
 - Régression des lésions méningées
 - Régression partielle masse LIG



CBNPC EGFR-mutés

- **Que faire en cas de progression?**
 - **Si pas de mutation T790M**
 - Recherche d'autres mécanismes de résistance
 - CPC → chimio adaptée
 - Amplification MET : essais dédiés (association TKI MET + TKI EGFR)

CBNPC EGFR-mutés

- **Que faire en cas de progression?**
 - **Si pas de mutation T790M**
 - Recherche d'autres mécanismes de résistance
 - CPC → chimio adaptée
 - Amplification MET : essais dédiés (association TKI MET + TKI EGFR)
 - Prise en charge « standard » : chimiothérapie, etc.
 - Pas d'intérêt à maintenir le TKI avec la chimiothérapie
 - Possibilité de réintroduire le TKI entre les traitements de chimiothérapie
 - Rechercher la T790M à chaque progression sous TKI (peut apparaitre ultérieurement)

CBNPC EGFR-mutés

- Stratégie de réintroduction du TKI

Etude rétrospective

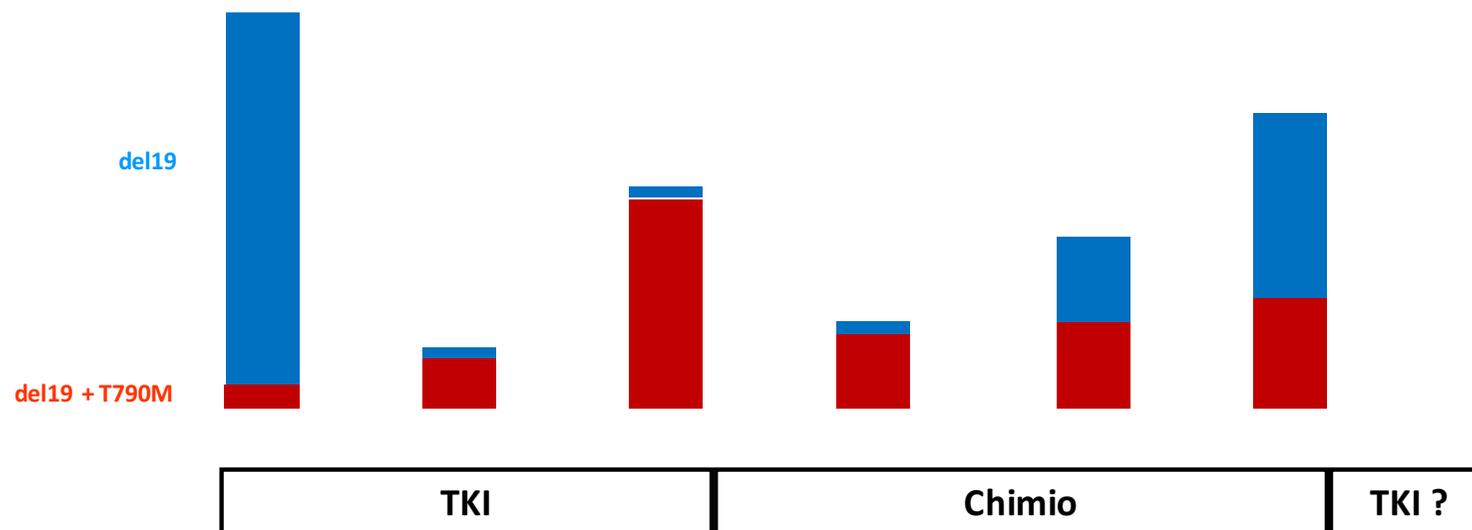
335 patients répondeurs > 6 mois aux TKI EGFR

65 patients : reprise du TKI

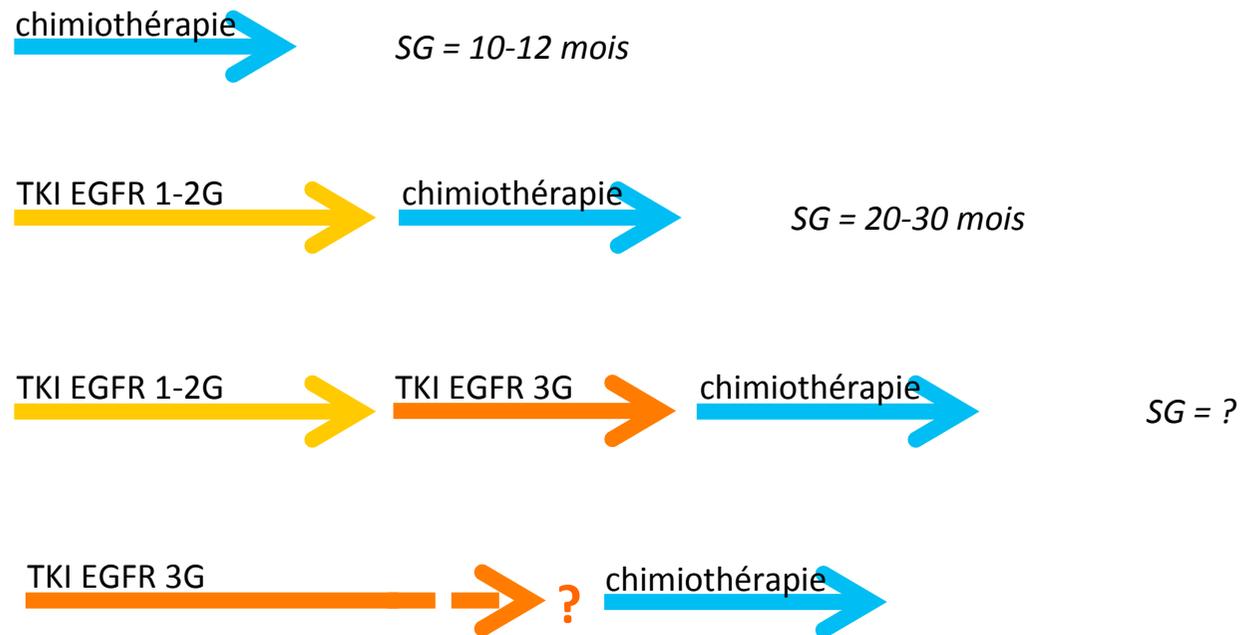
270 patients : pas de reprise du TKI

→ SG : 41 vs 25,3 mois; HR = 0,51, p=0,0002

Namba et al. ESMO 2012

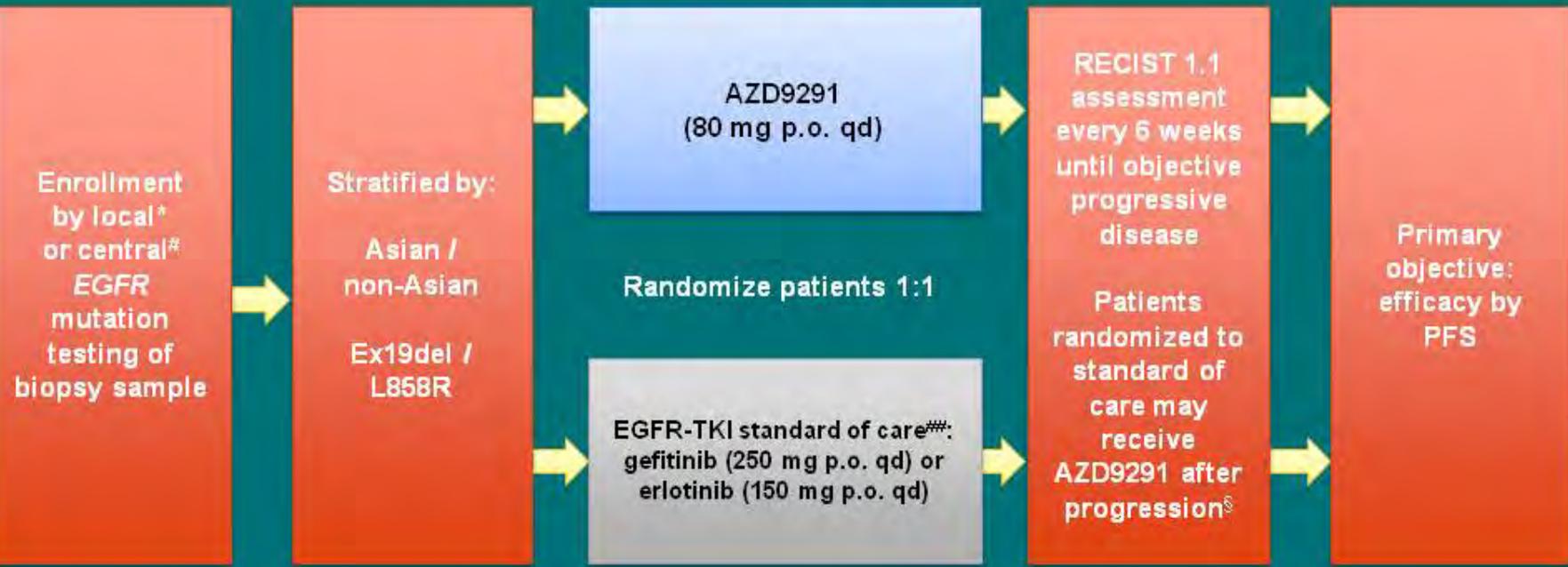


Perspectives



Perspectives

FLAURA Study Design



Perspectives

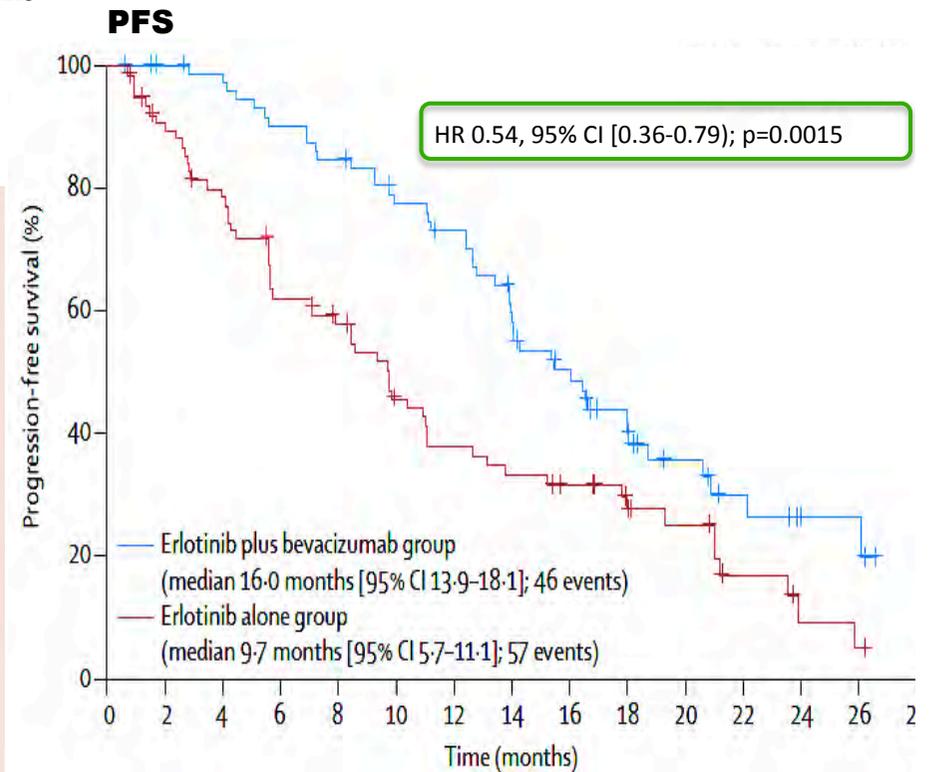
JO25567 Phase II Trial, erlotinib ± bevacizumab

Advanced NSCLC, common EGFR mutation, n=154

Best objective tumor response*

	Erlotinib plus bevacizumab group (n=75)	Erlotinib alone group (n=77)
Complete response	3 (4%)	1 (1%)
Partial response	49 (65%)	48 (62%)
Stable disease	22 (29%)	19 (25%)
Progressive disease	0	6 (8%)
Non-evaluable	1 (1%)	3 (4%)

RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.



Perspectives

- Essai IFCT1503 ACE

- CBNPC avancé
- Mutation EGFR
- PS 0-1
- Pas de traitement antinéoplasique antérieur

R

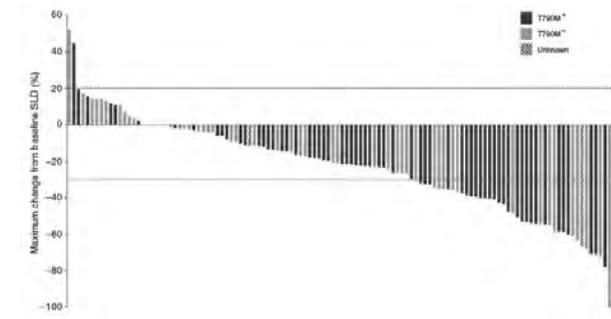
Bras A

Afatinib
40mg/j jusqu'à progression

Bras B

Afatinib
40mg/j jusqu'à progression
+
Cetuximab
500mg/m² toutes les 2 semaines
pendant 6 mois
Démarrage à J15 à 250 mg/m²

30% de taux de réponse chez pts en progression sous TKI, avec ou sans T790M



Jangjijian et al. Cancer Discov 2014

Traitement de la progression sous TKI

- Se méfier des « fausses progressions » osseuses
- Envisager un traitement local si progression isolée
- Traitement standard = chimiothérapie
 - Envisager la réintroduction du TKI après chimiothérapie*
- Rebiopsier dès que possible
 - Si T790M+ : intérêt d'un TKI de 3^{ème} génération (osimertinib)
 - Si activation autre voie (Met, HER2) : envisager une association de traitements (essai)
 - Si transformation en CPC : chimio de CPC

Cas particuliers

- Mutations rares
 - Certaines mutations rares sont associées à une sensibilité aux TKI EGFR (G719X)
 - D'autres sont associées à une résistance : insertions exon 20, mutation T790M *de novo*

EGFR TKI efficacy in rare and complex mutations

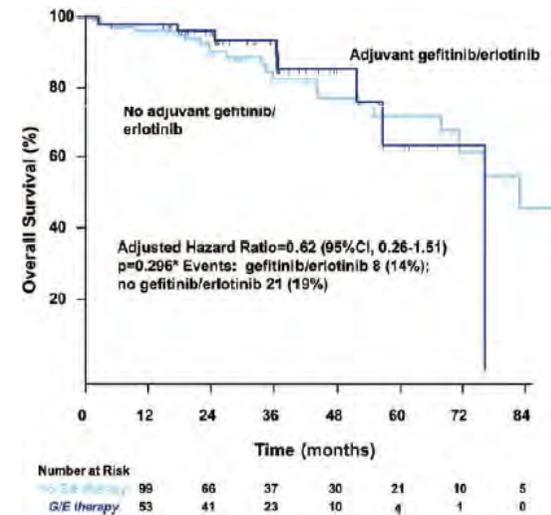
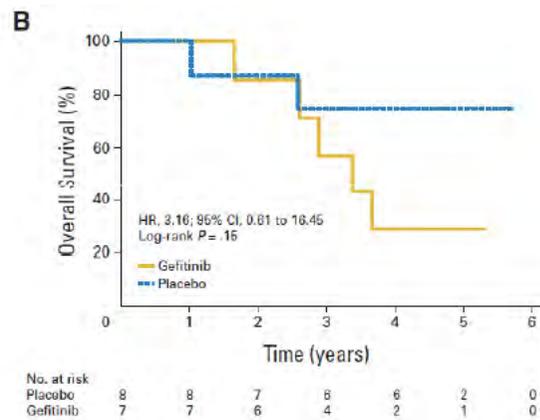
No. of patients	EGFR mutation	RR (%)	PFS (mo)	OS (mo)
278	Single classical mutation (deletions in exon 19 or L858R)	74.1	8.5	19.6
11	Exon 20 Insertions in exon 20	0	1.4	4.8
15	Exon 18 G719 (single or complex)	53.3	8.1	16.4
15	Exon 21 L861 (single or complex)	60.0	6.0	15.2
20	Complex Uncommon mutations with combination with deletions in exon 19 or L858R	60.0	5.3	18.8
15	Complex Uncommon mutations without combination with deletions in exon 19 or L858R or G719 or L861	20.0	1.6	11.1

Cas particuliers

- Mutations rares
 - Certaines mutations rares sont associées à une sensibilité aux TKI EGFR (G719X)
 - D'autres sont associées à une résistance : insertions exon 20, mutation T790M *de novo*
- En pratique, en cas d'insertion exon 20 :
 - Ne pas débiter par un TKI
 - Envisager le TKI ultérieurement, avec réévaluation précoce (4-6 sem)

Cas particuliers

- Situations adjuvantes ou néo-adjuvantes
 - Aucune démonstration du bénéfice des TKI
 - Non recommandé en dehors d'un essai



Janjigian et al. JTO 2011, Goss et al. JCO 2013

Take home messages

- Rechercher les mutations EGFR systématiquement dans les CBNPC non-épidermoïdes avancés, quels que soient le statut tabagique et le sexe
- Proposer un TKI en 1^{ère} ligne, ne pas l'arrêter trop tôt (fausses progressions, stratégies « au-delà de la progression »)
- A progression, rechercher une mutation T790M, répéter les prélèvements