

Actualités et perspectives d'avenir dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules

New developments and the future of NSCLC treatment

Capucine Baldini
Perrine Vuagnat

Gustave Roussy
Université Paris-Saclay
Drug Development Department (DITEP)
Villejuif, F-94805
France
<capucine.baldini@gustaveroussy.fr>
<perrine.vuagnat@gustaveroussy.fr>

Remerciements et autres mentions :

Financement : cet article a été soutenu institutionnellement par AstraZeneca.

Liens d'intérêts : CP et PV : en tant que médecin au sein du Département d'Innovations Thérapeutiques et d'Essais Précoces (DITEP). Co-investigateur d'essais cliniques : Abbvie, Aduro biotech, Agios Pharmaceuticals, Amgen, Argen-X Bvba, Arno Therapeutics, Astex Pharmaceuticals, Astra Aeneca, Astra Zeneca Ab, Aveo, Bayer Healthcare Ag, Bbb Technologies Bv, Beigene, Bioalliance Pharma, Biontech Ag, Blueprint Medicines, Boehringer Ingelheim, Boston Pharmaceuticals, Inc, Bristol Myers Squibb, Bristol-Myers Squibb International Corporation, Ca, Celgene Corporation, Cephalon, Chugai Pharmaceutical Co, Clovis Oncology, Daiichi Sankyo, Debio-pharm S.a, Eisai, Eli Lilly, Exelixis, Forma, Gamamabs, Genentech, Inc, Gilead Sciences, Inc, Glaxosmithkline, Glenmark Pharmaceuticals, H3 Biomedicine, Inc, Hoffmann La Roche Ag, Incyte Corporation, Innate Pharma, Institut De Recherche Pierre Fabre, Iris Servier, Janssen Cilag, Janssen Research Foundation, Kura Oncology, Kyowa Kirin Pharm. Dev., Inc, Lilly France, Loxo Oncology, Lytix Biopharma As, Medimmune, Menarini Ricerche, Merck Kga, Merck Sharp & Dohme Chibret, Merrimack Pharmaceuticals, Merus, Millennium Pharmaceuticals, Nanobiotix, Nektar Therapeutics, Nerviano Medical Sciences, Novartis Pharma, Octimet Oncology Nv, Oncoethix,

RÉSUMÉ

Le paysage thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) est en pleine mutation en situation localement avancée ou métastatique mais aussi dans les stades précoces. L'arrivée des nouvelles thérapies ciblées et des combinaisons d'immunothérapies complexifie les stratégies thérapeutiques. Les biomarqueurs vont être essentiels pour adapter ces stratégies pour les patients, notamment la charge mutationnelle et l'expression de PD-L1. Dans les CBNPC mutés EGFR, l'osimertinib apparaît comme étant le nouveau traitement de 1^{re} ligne métastatique. De nouvelles combinaisons associant les thérapies ciblées anti-EGFR avec des chimiothérapies à base de sels de platine ou des anti-angiogéniques sont à l'essai en 1^{re} ligne thérapeutique, avec des résultats prometteurs présentés au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019*. L'identification et la caractérisation des mécanismes de résistance sont nécessaires à l'établissement de la meilleure stratégie thérapeutique pour les patients et permettent ainsi les développements de nouvelles drogues, tels que les anticorps conjugués ou les anticorps bispécifiques, capables de rattraper certaines des résistances.

● **Mots clés :** CBNPC ; immunothérapie ; anti-PD-1 ; anti-PD-L1 ; anti-EGFR ; biomarqueurs.

ABSTRACT

The therapeutic landscape of locally advanced, metastatic, but also early-stage non-small cell lung cancers (NSCLC) is undergoing significant change. The emergence of new targeted therapies and combination immunotherapies is complicating therapeutic strategies. Biomarkers will be essential in order to adapt these strategies for patients, in particular mutational load and PD-L1 expression. For cases of NSCLC with EGFR mutation, osimertinib appears to be the new first-line treatment for metastasis. New combinations of anti-EGFR targeted therapy and platinum salt-based chemotherapy or anti-angiogenic drugs are being tried as first-line therapy, with promising results presented at the ASCO 2019. The identification and characterisation of resistance mechanisms are necessary in order to establish an optimal therapeutic strategy for patients, which may also lead to the development of new drugs such as conjugated antibodies or bispecific antibodies, capable of overcoming certain forms of resistance.

● **Key words:** NSCLC; immunotherapy; anti PD-1; anti PD-L1; EGFR inhibitors; biomarkers.

Le traitement et le pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) ont été profondément changés par le développement des immunothérapies *anti-programmed death (ligand)* 1 (anti-PD-[L]1) et l'avènement des thérapies ciblées pour les patients

Pour citer cet article : Baldini C, Vuagnat P. Actualités et perspectives d'avenir dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 213-224. doi : 10.1684/ito.2019.0180

Oncomed, Oncopeptides, Onyx Therapeutics, Orion Pharma, Oryzon Genomics, Pfizer, Pharma Mar, Pierre Fabre Medicament, Plexxikon, Rigotec GmbH, Roche, Sanofi Aventis, Sierra Oncology, Taiho Pharma, Tesaro, Tioma Therapeutics, Wyeth Pharmaceuticals France, Xenacor, Y's Therapeutics. Bourses de recherche : Astrazeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen Cilag, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi. Aide non financière (médicaments) : Astrazeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Lilly, Medimmune, Merck, NH TherAGuiX, Pfizer, Roche.

porteurs de mutations de l'EGFR. Pour autant, tous ne bénéficient pas d'une réponse et/ou développeront des mécanismes de résistance. Ces problématiques font donc l'objet de nombreux essais et travaux afin d'optimiser la prise en charge de nos patients. Cet article a pour objectif de résumer les actualités et perspectives d'avenir dans la prise en charge des CBNPC, au regard des développements thérapeutiques récents de la voie EGFR et des immunothérapies anti-cancéreuses.

Tirés à part : C. Baldini

Actualités de l'immunothérapie en situation métastatique dans le CBNPC Monothérapie

Les PD-(L)1 ont aujourd'hui l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les CBNPC en 1^{re} et en 2^e lignes dans des indications précises. En 1^{re} ligne, l'AMM est basée sur l'expression du PD-L1 permettant la généralisation du test dès le diagnostic. Le pembrolizumab est ainsi utilisé en monothérapie pour les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 %. Cette monothérapie induit une réponse antitumorale durable chez les patients avec un CBNPC avancé, selon les données sur cinq ans de KEYNOTE-001, le premier essai clinique évaluant le pembrolizumab dans cette indication. Il s'agit du suivi le plus long pour une grande population de patients n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement par un inhibiteur de PD-1.

KEYNOTE-001 est une étude de phase Ib, randomisée, ouverte, évaluant le pembrolizumab dans plusieurs types de cancers localement avancés ou métastatiques.

Les cohortes C et F visaient à évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du pembrolizumab chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique. Au total, 101 patients non prétraités et 449 déjà traités ont été recrutés. Les patients ont reçu du pembrolizumab selon l'un des trois schémas posologiques : 2 mg/kg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg toutes les deux semaines ou toutes les trois semaines. Le taux de réponse objective était l'objectif principal, et la survie globale (SG) un objectif secondaire.

Au moment de l'analyse, le suivi médian était de 60,6 mois (51,8 à 77,9) et 82 % des patients (450/550) étaient décédés. On estime que la survie à cinq ans était de 15,5 % chez les patients déjà traités et de 23,2 % chez ceux n'ayant jamais reçu de traitement (*figure 1*). Le taux de réponse (évalué par un comité indépendant) était de 23 % (IC95 % : 19-27) pour les patients déjà traités et de 42 % (IC 95 % : 32-52) chez ceux n'ayant jamais reçu de traitement. La durée médiane de réponse était de 38,9 et 16,8 mois dans les deux groupes de patients respectivement [1].

Au total, plus de 15 % des patients prétraités et près du quart des patients n'ayant jamais reçu de traitement seraient encore en vie cinq ans après le début du traitement.

En 2^e ligne, les AMM dépendent souvent du développement des molécules. Le pembrolizumab est utilisé chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 1 %. Le nivolumab et l'atézolizumab ont l'AMM quel que soit le statut PD-L1.

Combinaisons

Depuis ces études, le tsunami des combinaisons d'immunochimiothérapie a changé le paysage du CBNPC et va s'imposer dans de nombreuses indications. L'algorithme proposé par l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) recommande pour les patients en bon état général, quel que soit le statut PD-L1, des associations immunochimiothérapie et également des combinaisons avec des anti-angiogéniques [2] (*figure 2*). Cette complexité soulève plusieurs questions notamment sur la sélection des patients qui pourront bénéficier de ces traitements multimodaux. Une étude randomisée de phase III est lancée pour répondre à ces questions. L'étude INSIGNA compare en 1^{re} ligne une immunothérapie seule à une combinaison immunochimiothérapie chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % (NCT03793179).

Biomarqueurs

Deux grands biomarqueurs sont actuellement utilisés : l'expression de PD-L1 et la charge mutationnelle. La recherche de l'expression de PD-L1 est généralisée en 1^{re} ligne mais il n'existe pas de consensus sur le choix des anticorps ni sur le type de cellules sur laquelle l'expression est recherchée (cellules tumorales ou cellules immunitaires). L'expression de PD-L1 peut également varier selon le site biopsié ainsi que selon le profil moléculaire tumoral. L'autre grand biomarqueur est la charge mutationnelle qui peut être réalisée sur tissu ou sur l'ADN tumoral circulant. Plusieurs techniques de calcul et plusieurs seuils

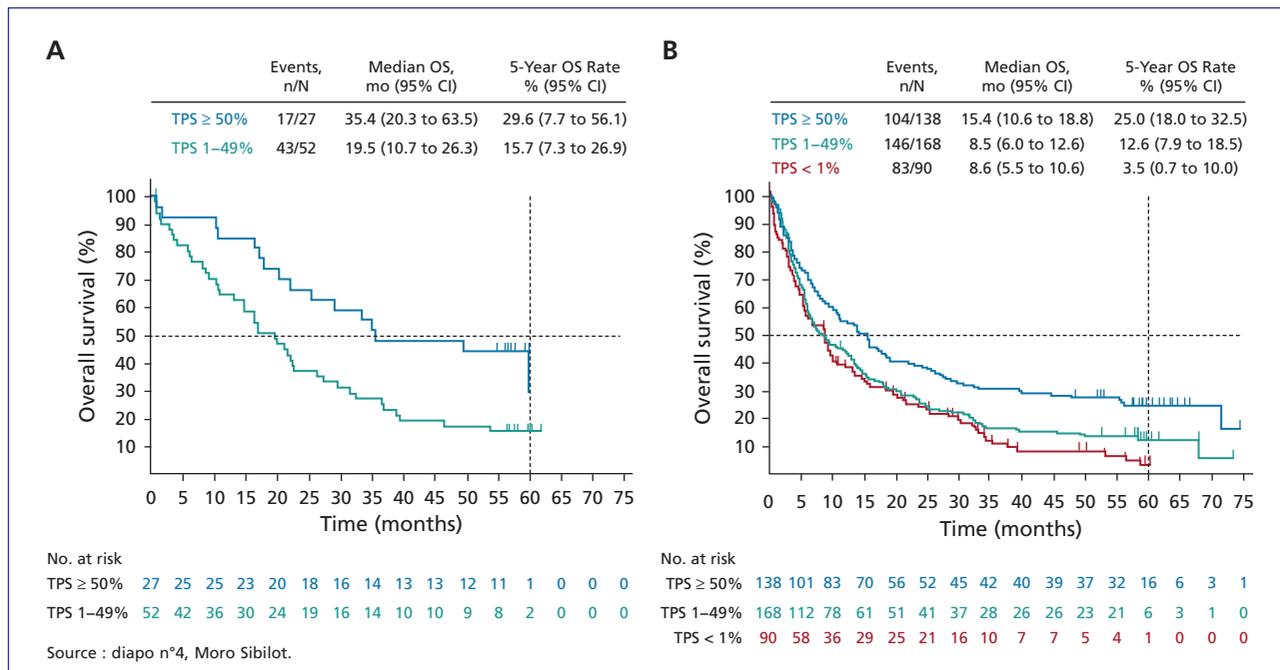


Figure 1. Pourcentage de patients en vie dans l'étude KEYNOTE-001 selon le statut PD-L1 [1].
Figure 1. Percentage of living patients in the KEYNOTE-001 study according to PD-L1 status [1].

sont utilisés en fonction du type de test. L'avantage de l'analyse sur l'ADN tumoral circulant est sa représentativité de l'ensemble de la tumeur.

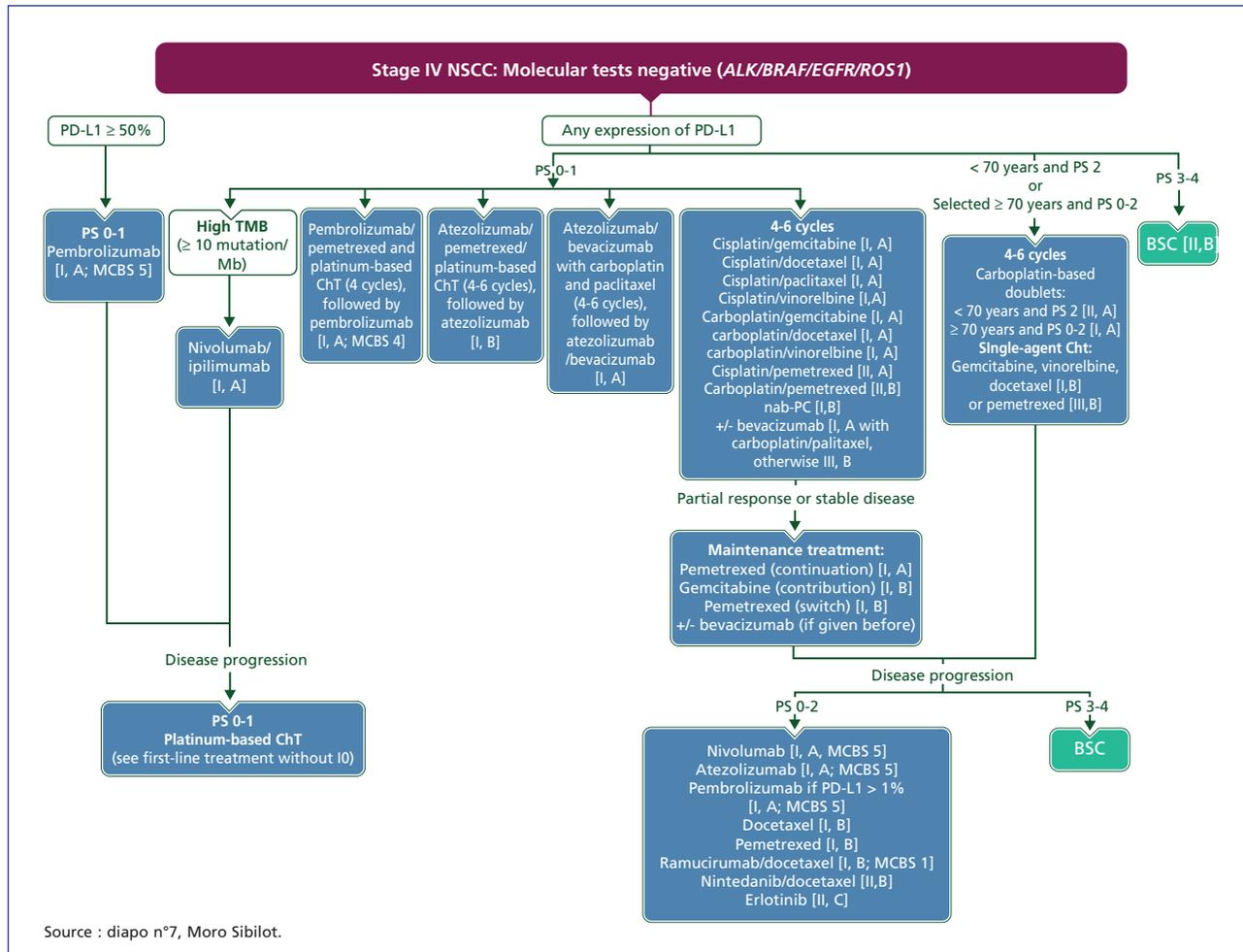
● **Expression PD-L1**

D'après deux études présentées récemment à l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), le site de biopsie influence l'expression de PD-L1. Les lésions pulmonaires et notamment les adénopathies médiastinales ne seraient pas la meilleure localisation pour la recherche de PD-L1 [3, 4]. Les résultats peuvent également différer en fonction de l'hôpital où est réalisée l'analyse. Afin de mieux repérer les sites exprimant PD-L1 avant biopsie et prédire la réponse, l'utilisation de techniques de médecine nucléaire ciblant PD-L1 pourrait se développer dans les prochaines années [5].

● **Charge mutationnelle**

La charge mutationnelle évaluée dans le cadre de l'essai Checkmate 026 a comparé deux types d'analyse soit par *whole exome sequencing* (WES) soit par un panel de gènes. Il existe une très bonne corrélation entre le WES et le panel de gènes favorisant l'utilisation d'un simple panel plutôt qu'un WES pour l'évaluation de cette charge mutationnelle [6]. Des questions subsistent notamment sur la corrélation entre la charge mutationnelle et l'expression de PD-L1. Hellmann et Paz-Ares ont analysé la corrélation entre cette charge mutationnelle et l'expression de PD-L1 au niveau tumoral. La proportion de patients avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % restait identique, que la charge mutationnelle

soit ≥ 10 mutations par mégabase ou < 10 mutations par mégabase, traduisant une mauvaise corrélation entre les deux types de biomarqueurs [7]. Un des enjeux cliniques de la charge mutationnelle repose également sur le type de prélèvement analysé. Dans une étude présentée au congrès de l'*American Association for Cancer Research* (AACR) 2019, Peters *et al.* ont dévoilé une bonne corrélation entre la recherche sur tissu et la recherche sur l'ADN circulant (*pearson r* = 0,7) [8]. Comme sur le tissu, il n'y a pas de corrélation entre charge mutationnelle et expression de PD-L1 au niveau sanguin [3, 8]. La charge mutationnelle pourrait être un biomarqueur utilisé pour sélectionner les patients qui pourront bénéficier d'une association d'immunothérapie. Deux études ont analysé l'impact potentiel de ce biomarqueur : Checkmate 227 qui comparait trois groupes chimiothérapie, nivolumab et chimiothérapie ainsi que nivolumab et ipilimumab ; et l'étude MYSTIC qui comparait durvalumab, durvalumab et trémélimumab puis chimiothérapie à base de sels de platine. Les premiers résultats de l'étude Checkmate 227 ont mis en évidence un avantage en survie sans progression (SSP) chez les patients traités par doublet d'immunothérapie nivolumab + ipilimumab en cas de charge mutationnelle ≥ 10 mutations par mégabase (HR = 0,56 ; IC 95 % : 0,35-0,91) en comparaison à un doublet d'immunothérapie et chimiothérapie (HR = 0,48 ; IC 95 % : 0,27-0,85) [9]. Cependant lors de l'analyse de la SG, l'avantage conféré par la charge mutationnelle n'était pas retrouvé, évoquant plus un rôle pronostique que prédictif de ce biomarqueur. Dans l'étude MYSTIC, une charge mutationnelle ≥ 20 mutations par mégabase était associée à une meilleure SG



Source : diapo n°7, Moro Sibilot.

Figure 2. Algorithme de traitement pour les patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) stade IV sans altérations moléculaires. Recommandations ESMO [2].

Figure 2. Treatment algorithm for patients being treated for Stage IV NSCLC without molecular alterations – ESMO recommendations [2].

dans le bras doublet d’immunothérapie durvalumab et trémélimumab *versus* chimiothérapie (HR = 0,49 ; IC 95 % : 0,32-0,74) (figure 3) [8].

La charge mutationnelle et l’expression de PD-L1 sont des biomarqueurs indépendants. Des incertitudes existent sur la reproductibilité et les seuils qui diffèrent selon les études. Des études seront nécessaires pour évaluer la meilleure technique. L’autre problématique réside sur les délais d’obtention qui peuvent être un frein à leur utilisation dans le futur.

L’expression du PD-L1 varie selon le profil moléculaire. Une étude présentée à l’ASCO a mis en évidence des différences en fonction de la présence de certaines mutations. Chez les patients KRAS-mutés, avec des altérations des gènes de la réparation de l’ADN ou TERT, l’expression du PD-L1 est élevée alors que celle-ci est négative chez les patients avec une mutation EGFR et notamment STK11 [3, 4].

Actualités de l’immunothérapie dans les stades précoces et localement avancés

Stades localement avancés

Le rationnel de l’étude PACIFIC est basé sur l’interaction entre l’immunothérapie et la radiothérapie avec une potentielle synergie entre les deux modalités de traitement [10]. La radiothérapie favorise l’augmentation des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), de l’expression de PD-L1, le relargage des antigènes et la mort cellulaire immunogénique. Le design repose sur une randomisation 2:1 des patients après radiochimiothérapie concomitante soit avec le durvalumab à la dose de 10 mg/kg pendant 12 mois soit avec placebo. Les patients n’étaient pas sélectionnés selon l’expression de PD-L1. Les résultats de la SSP étaient en faveur du bras durvalumab avec un HR à 0,51 (IC 95 % : 0,41-0,63). La consolidation par le

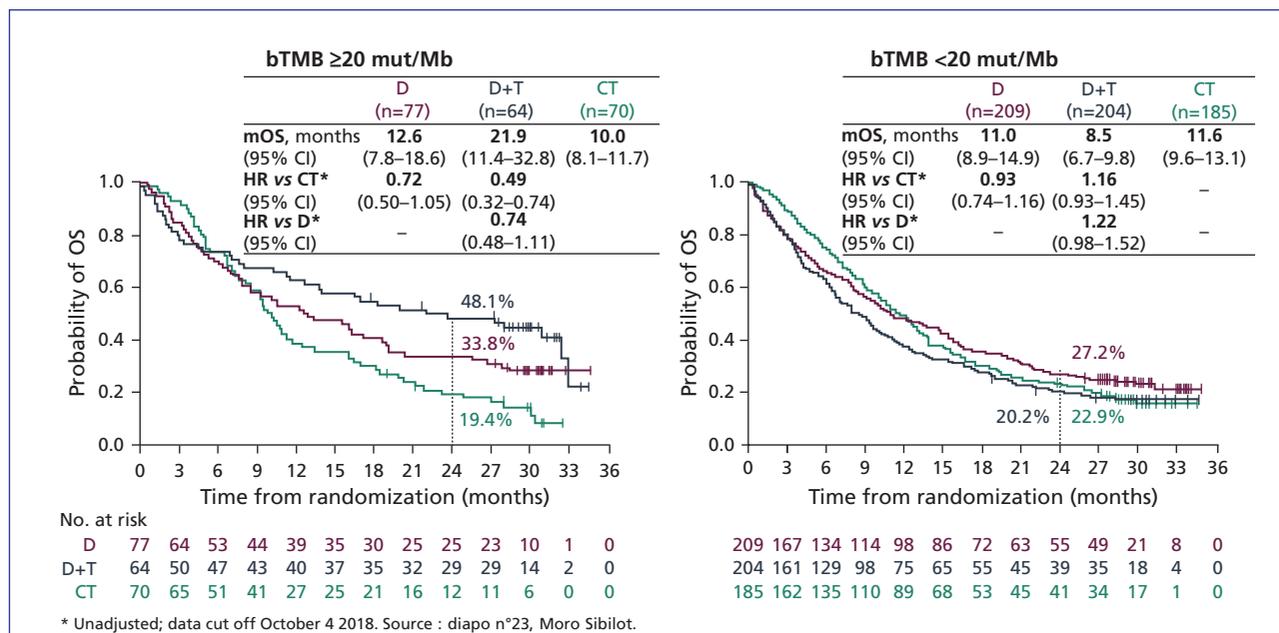


Figure 3. Résultats de l'étude MYSTIC : survie globale selon la charge mutationnelle (TMB) ≥ 20 mutations par mégabase [8].

Figure 3. Results of the MYSTIC study: global survival according to mutational load (TMB) ≥ 20 mutations per megabase [8].

durvalumab avait également un impact sur la rechute métastatique avec un HR à 0,53 (IC 95 % : 0,41-0,68). Les résultats de SG à trois ans ont été présentés à l'ASCO cette année avec 57 % des patients en vie à trois ans dans le bras durvalumab contre 43,5 % dans le bras placebo [11]. Dans l'analyse de sous-groupe, il y avait un avantage en survie chez les patients traités dans les 14 jours suivant la radiothérapie par immunothérapie (figure 4).

Dans une analyse post-hoc, l'impact de l'expression de PD-L1 avec un seuil de 1 % sur la SG a été réalisé à la demande de l'European Medicines Agency (EMA). Elle montre une absence de bénéfice de l'immunothérapie chez les patients avec une expression de PD-L1 < 1%. L'AMM européenne a donc restreint l'utilisation du durvalumab aux patients avec une expression de PD-L1 $\geq 1\%$.

Des études sont en cours testant l'immunothérapie en combinaison avec la radiochimiothérapie. Les premiers résultats de l'étude DETERRED ont été présentés à l'ASCO. Cette étude de phase I/II comparait une radiochimiothérapie concomitante suivie d'une consolidation par l'atézolizumab à une radiochimiothérapie en association à l'atézolizumab d'emblée. La tolérance était acceptable avec 16 % de pneumopathie de grade ≥ 2 et 17,5 % d'effets secondaires immunomédiés de grade ≥ 3 [12]. Les résultats d'efficacité sont très préliminaires et ne montrent pas d'avantage au bras combinant radiochimiothérapie et immunothérapie [12].

L'étude de phase III PACIFIC-2 est en cours et randomise les patients soit dans le bras radiochimiothérapie concomitante en association avec le durvalumab

puis en consolidation, soit dans le bras radiochimiothérapie concomitante et consolidation par placebo (NCT03519971). D'autres études sont en cours qui remplacent la chimiothérapie par de l'immunothérapie en association avec la radiothérapie (étude EA 5181) (figure 5).

Le nouveau standard de traitement pour les stades III est donc basé sur l'étude PACIFIC et utilise le durvalumab en consolidation.

Stades précoces

L'immunothérapie pourrait être utilisée de façon plus précoce notamment en adjuvant et en néoadjuvant. Dans des modèles précliniques murins évaluant l'adjuvant et le néoadjuvant, la survie sans rechute des souris était meilleure dans le bras néoadjuvant par rapport à l'adjuvant (HR = 0,33 ; p = 0,028) [13].

Les avantages des deux stratégies sont multiples. Pour le néoadjuvant, l'intérêt repose sur un priming plus précoce avec une tumeur en place, une meilleure tolérance, une meilleure distribution de l'immunothérapie, la réalisation d'études translationnelles et l'étude précoce de la réponse avec la pièce opératoire. Pour l'adjuvant, les avantages sont l'absence de délai pour la chirurgie, un staging fiable et la recherche de biomarqueurs. De nombreuses études sont en cours en adjuvant pour évaluer l'impact sur la SG et la survie sans rechute (NCT02595944, NCT02486718, NCT02273375, NCT02504372).

En néoadjuvant, une étude a testé le nivolumab chez des patients atteints de CBNPC de stades I (> 2 cm), II et IIIA. Le taux de réponse pathologique majeure était de 40 %

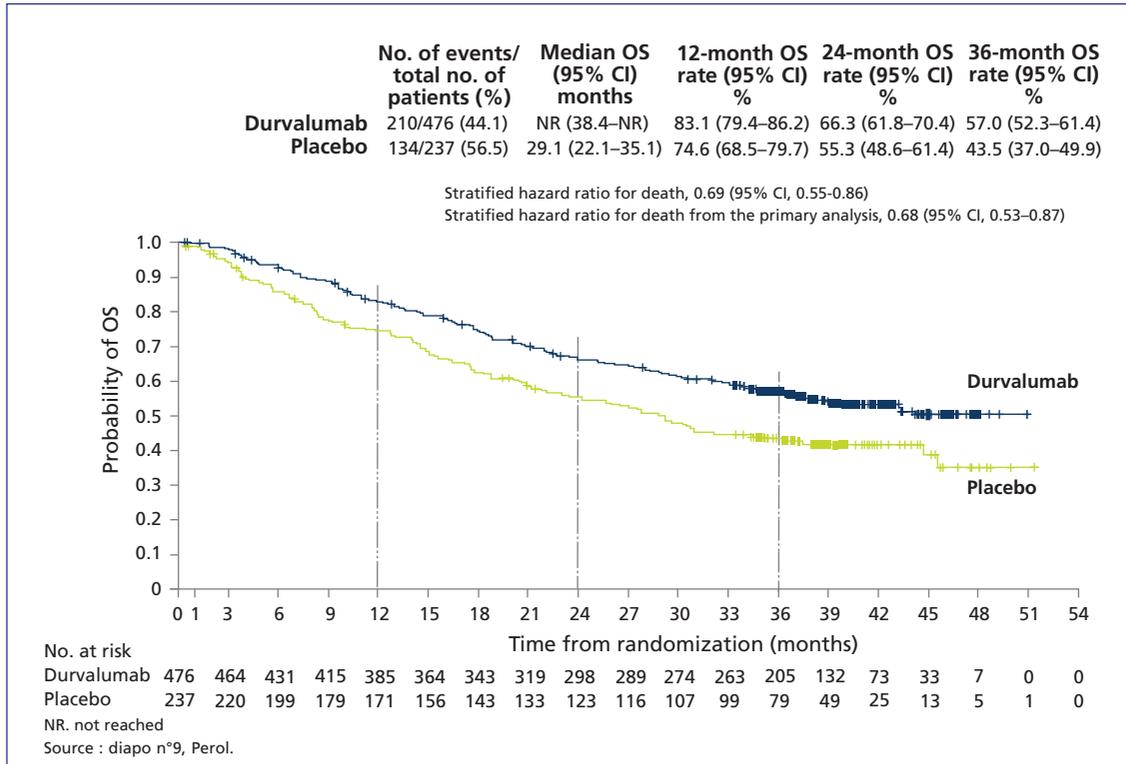


Figure 4. Résultats de la survie globale de l'étude PACIFIC à trois ans [11].

Figure 4. Results of global survival at three years based on the PACIFIC study [11].

(≤ 10% de cellules viables) [14]. L'évaluation de la réponse pathologique est plus complexe et moins standardisée avec l'immunothérapie en comparaison avec la chimiothérapie. Son impact sur la survie est également à déterminer. Deux études ont été présentées à l'ASCO 2019. L'étude LCMC3 a testé deux injections d'atézolizumab

en pré-opératoire, chimiothérapie adjuvante si besoin et atézolizumab en adjuvant pendant un an [15]. Le taux de réponse pathologique était de 19 % sur 101 patients. La deuxième étude est NEOSTAR, réalisée au MD Anderson, qui comparait trois bras : nivolumab seul, nivolumab et ipilimumab, nivolumab et doublet de

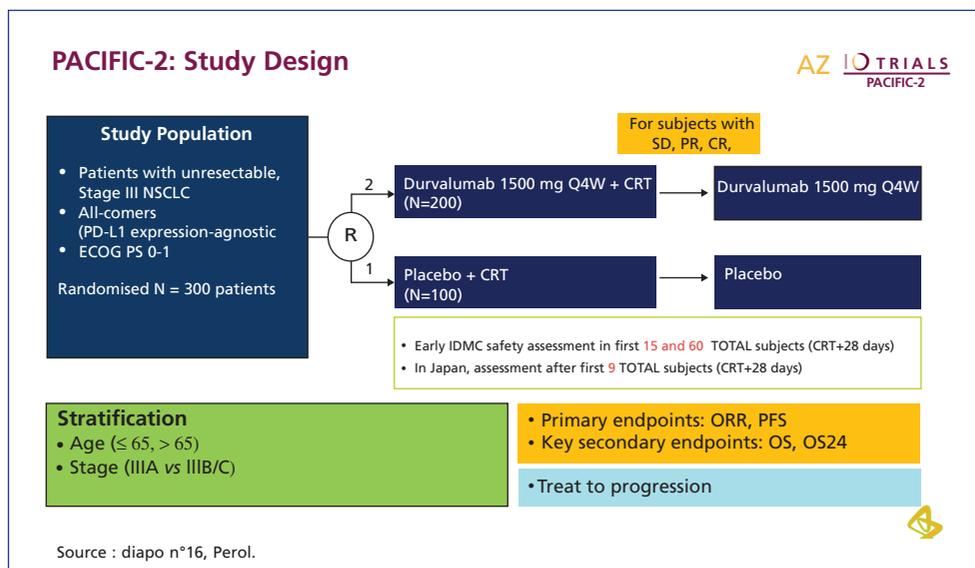


Figure 5. Design de l'étude de phase III PACIFIC 2.

Figure 5. Design of the PACIFIC2 Phase III study.

chimiothérapie à base de sels de platine. Le taux de réponse pathologique était de 33 % avec la combinaison contre 17 % avec le nivolumab seul [13]. Les résultats de l'association avec la chimiothérapie n'ont pas été présentés.

L'analyse de l'expression de PD-L1 a été réalisée dans les deux études. Aucune corrélation n'a été retrouvée dans l'étude LCMC3 alors qu'il semblait exister une corrélation dans l'étude NEOSTAR. De la même façon, la charge mutationnelle était corrélée à la réponse pathologique dans l'étude NEOSTAR contrairement à l'étude LCMC3.

L'ADN circulant pourrait aider à déterminer la réponse en amont. Plusieurs études ont montré une corrélation entre la disparition de l'ADN circulant et la réponse RECIST [16, 17].

Une autre stratégie néoadjuvante reposerait sur l'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie. Cette stratégie a été évaluée par l'essai NADIM présenté à l'ASCO testant l'association carboplatine AUC6, paclitaxel et nivolumab trois cycles. Le taux de réponse pathologique majeure était de 85 % ($\leq 10\%$ de cellules viables) et de réponse pathologique complète de 71 % [18].

Toutes les études de phase III en cours évaluent l'association chimiothérapie et immunothérapie en néoadjuvant (NCT02998528, NCT03425643, NCT03456063, NCT03800134). De nouvelles associations innovantes apparaissent en néoadjuvant avec des combinaisons d'immunothérapie comme dans l'étude NEOCAST (anti-CD73, anti-LAG3, etc.) (NCT03794544).

Le futur est bel et bien tourné vers les essais d'association que ce soit en situation métastatique ou dans les stades précoces et pourrait bientôt faire partie des nouveaux standards.

Actualités dans les thérapies ciblées anti-EGFR

Au stade localement avancé ou métastatique, la prise en charge thérapeutique des CBNPC mutés EGFR repose sur un traitement systémique de 1^{re} ligne par une monothérapie par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR (géfitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA ou afatinib GIOTRIF) [19-21]. La majorité des patients vont progressivement acquérir une résistance à ces traitements, notamment causée par l'apparition de nouvelles mutations sur le gène codant le récepteur à l'EGF, dont la plus fréquente est la mutation T790M, retrouvée chez 50 à 60 % des patients ayant développé une résistance alors qu'elle n'est d'emblée présente que dans environ 1 % des cas. Le traitement de 2^e ligne actuellement est dominé par l'ITK de 3^e génération (osimertinib) en cas de présence de la mutation T790M ou d'une chimiothérapie en l'absence d'autres mécanismes de résistance actionnables [22]. L'enjeu actuel des traitements pour ces patients est donc d'améliorer la séquence thérapeutique globale, de diagnostiquer efficacement les autres mécanismes de résistance et de développer de nouveaux médicaments innovants (figure 6).

Traitement de 1^{re} ligne

La question de la place de l'osimertinib en 1^{re} ligne, en l'absence de mutation de résistance, a été soulevée dans le cadre de l'essai FLAURA [23]. Ce dernier a montré une supériorité en 1^{re} ligne de l'osimertinib comparativement au géfitinib/erlotinib sur son critère de jugement principal qu'est la SSP. Cette amélioration se traduit par une augmentation de 10,2 mois à 18,9 mois (HR : 0,46 ;

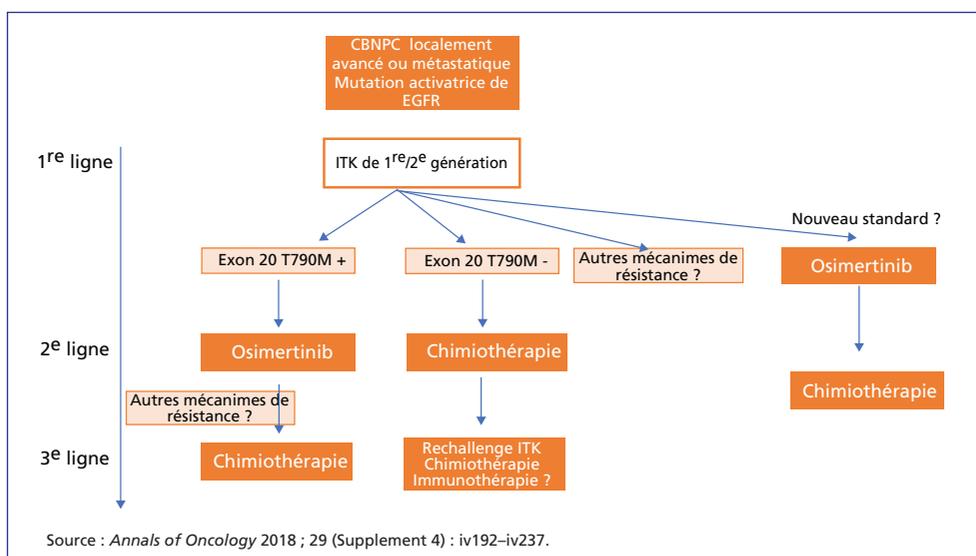


Figure 6. Séquences thérapeutiques actuelles.

Figure 6. Current treatment sequences.

IC 95 % : 0,37-0,57) ; $p < 0,0001$). Ce signal en SSP semble se retranscrire sur les données de SG (HR à 0,63 entre les deux bras), bien que les données actuelles ne soient pas complètement matures. Pour beaucoup, l'osimertinib est donc considéré comme le nouveau standard thérapeutique en 1^{re} ligne et a obtenu son AMM européenne. Cependant, la prescription et le remboursement de l'osimertinib restent, pour le moment, conditionnés par la présence d'une mutation T790M.

Association ITK et chimiothérapie

D'autres pistes d'optimisation de la 1^{re} ligne thérapeutique sont les stratégies d'association thérapeutiques. Une étude de phase III indienne présentée à l'ASCO 2019 évalue le bénéfice de l'ajout d'une chimiothérapie à base de carboplatine + pemetrexed au géfitinib. En termes de tolérance, la combinaison augmente significativement la toxicité de grade 3 ou plus (75 % *versus* 49,4 % ; $p < 0,001$) par rapport au géfitinib seul. Cette différence est surtout le fait des toxicités hématologiques liées à l'ajout de la chimiothérapie. Avec 350 patients inclus, l'essai met en évidence une augmentation absolue de 11 mois de la SSP : 8 mois dans le bras géfitinib seul *versus* 16 mois dans le bras combinaison (HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,39-0,66). Les données de SG semblent aussi encourageantes avec une médiane de survie non atteinte dans le bras combinaison contre 17 mois dans le bras géfitinib. L'ensemble des sous-groupes semblent tirer un bénéfice, notamment les plus fragiles que sont les patients OMS2 (HR : 0,57 ; IC 95 % : 0,33-0,98) et les patients avec une atteinte cérébrale qui représentaient 18 % de la population (HR : 0,53 ; IC 95 % : 0,29-0,98) [24]. Ces résultats font écho aux résultats de l'essai NEJ009, une étude japonaise au design similaire présentée l'année précédente, qui rapportait une médiane de SSP de 20,2 mois et une SG estimée à 50,2 mois [25]. Cependant, quelques précautions dans la lecture des résultats sont à prendre :

- le manque de maturité des données (25 % de maturité) ;
- la difficulté d'accès aux traitements de 2^e ligne en Inde qui pourrait fragiliser le bras comparateur [24].

De plus, à la lumière des résultats de l'essai FLAURA, le bras contrôle ne peut-il pas être considéré comme

obsolète ? L'essai FLAURA-2, qui devrait prochainement débuter, permettra d'apporter des réponses sur l'association de l'osimertinib et d'une chimiothérapie à base de sels de platine en 1^{re} ligne des poumons EGFR.

Association ITK et anti-angiogéniques

Un essai de phase III présenté à l'ASCO 2019, l'étude RELAY, a quant à lui évalué l'association de l'erlotinib et du ramucirumab ou placebo. L'essai a inclus 449 patients en 1^{re} ligne de traitement. À noter toutefois que les patients présentant des métastases cérébrales étaient exclus de l'étude. Le profil de toxicité semble acceptable et dominé par les effets de classes attendus de chaque traitement. On note plus fréquemment dans le bras ramucirumab des effets de classes connus et attendus : des épisodes hémorragiques (55 % des cas, 2 % de grade 3 ou plus) majoritairement dominés par des épistaxis, de l'hypertension dans 45 % des cas et des protéinuries dans 34 % des cas (3 % de grade 3 ou plus). L'essai remplit son objectif principal avec une médiane de SSP qui passe de 12,4 mois à 19,4 mois dans le bras combinaison (HR : 0,59 ; IC 95 % : 0,46-0,76). Les auteurs se sont intéressés à la SSP 2 des patients, définie par la SSP du traitement à l'essai ajouté à la SSP du traitement ultérieur : la SSP 2 semble être meilleure dans le bras ramucirumab (HR : 0,69 ; IC 95 % : 0,490-0,972), suggérant un bénéfice potentiel de la combinaison sur la survie globale [26]. Des précautions sont toutefois à prendre à la lecture de ces résultats, l'ensemble des données n'étant pas matures (17 % d'événements pour le moment), avec une médiane en OS non atteinte dans les deux bras (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,53-1,30). Le profil de résistance ne semble pas différer dans les deux bras si l'on s'appuie notamment sur la fréquence de survenue de la mutation T790M, de l'ordre de 45 % dans les deux bras ($p = 0,85$).

Ces résultats viennent s'ajouter aux résultats de plusieurs essais de phase II évaluant l'association de l'erlotinib au bévacizumab en 1^{re} ligne (*tableau 1*) [27-30], et qui retrouvent eux aussi une amélioration de la SSP de l'ordre de quatre à six mois. Dans ce contexte, le bévacizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen. Sa prescription en France dans ce contexte n'est cependant pas autorisée.

Tableau 1. Essais de 1^{re} ligne évaluant l'association erlotinib au bévacizumab.

Table 1. First-line trials to assess the combination of erlotinib and bevacizumab.

Essai	Phase/ligne	n	Médiane SSP – erlotinib	Médiane de SSP erlotinib/bévacizumab	HR SSP (IC 95 %)	OS (IC 95 %)
JO25567 [27, 28]	Phase II 1 ^{re} ligne	150	9,7 mois	16 mois	0,54 (0,36-0,79)	0,81 (0,53-1,23)
NEJ026 [29]	1 ^{re} ligne	214	13,3 mois	16,9 mois	0,65 (0,42-0,88)	–
Alliance [30]	1 ^{re} ligne	88	13,5 mois	17,5 mois	0,81 (0,50-1,3)	1,41 (0,71-2,8)

Source : diapo N°12, Zalcman. SSP : survie sans progression.

Insertion de l'exon 20

Les insertions de l'exon 20 se retrouvent dans environ 0,7 % des adénocarcinomes bronchiques et représentent environ 6 % de l'ensemble des mutations de l'EGFR. Les actuels ITK anti-EGFR sont peu efficaces en termes de réponse objective avec une médiane de SSP de l'ordre de deux mois [31]. Malgré une efficacité prometteuse du poziotinib (WCLC 2018, abstract OA02.06) avec des taux de réponses de l'ordre de 55 % sur des données de phase II [32], il n'existe pas encore de thérapies approuvées ciblant cette anomalie. Le TAK-788 est un inhibiteur oral d'EGFR/HER2 en cours d'évaluation chez des patients atteints de CPNPC muté EGFR avec insertion de l'exon 20. Les résultats rapportés à l'ASCO d'une étude de phase I/II ont montré que le TAK-788 achevait une survie médiane sans progression (SSP) de 7,3 mois et un taux de réponse objective confirmée de 43 % (IC 95 % : 24-63). Les résultats rapportés cette année à l'ASCO de la phase I/II montrent un signal d'activité chez ces patients avec des taux de réponses objectives de 43 % (IC 95 % : 24-63). Le profil de toxicité reste dans le spectre connu des inhibiteurs de l'EGFR avec tout de même 40 % d'effets secondaires reliés de grade 3 dont les plus fréquents sont les toxicités digestives. Une évaluation de la prise alimentaire est en cours afin d'améliorer ces toxicités [33].

Mécanismes de résistance aux ITK de 3^e génération/osimertinib

À l'heure actuelle, il existe plusieurs mécanismes de résistance à l'osimertinib, qui peuvent légèrement différer si ce dernier est utilisé en 1^{re} ligne ou en post-ITK de 1^{re}/2^e génération (tableau 2).

Post-ITK de 1^{re}/2^e génération, la perte de la mutation T790M survient dans environ 50 % des cas. Elle est en réalité le reflet de la sélection du clone non muté et pourrait justifier un rechallenge des ITK de 1^{re} ou 2^e génération. Ensuite, d'autres mutations de l'EGFR surviennent dans environ 10 % à 20 % des cas (seul ou co-

occurrence de plusieurs mécanismes). L'amplification de MET est une voie de résistance fréquente, survenant dans environ 20 % des cas. Enfin, on retrouve d'autres voies indépendantes de l'EGFR, telles que : des amplifications de récepteurs tyrosine kinase comme HER2, des gènes impliqués dans le cycle cellulaire ou encore des mutations dans la voie des MAP kinases [34].

Utilisées en 1^{re} ligne de traitement, les mutations T790M sous osimertinib n'ont pas été décrites. Le mécanisme le plus fréquent de résistance est alors l'amplification de MET et les mutations EGFR C797S [35].

Le spectre des mutations de résistance de l'EGFR semble différent si l'osimertinib est utilisé en 1^{re} ou en 2^e ligne avec une variabilité des événements mutationnelle plus grande des mutations en 2^e ligne (figure 7). Ceci peut donc constituer un argument en faveur de l'utilisation de l'osimertinib dès la 1^{re} ligne.

Ces données soulignent l'importance de rebiopsier (biopsie tumorale ou biopsie liquide si disponible) ces patients afin de ne pas méconnaître un mécanisme de résistance et de pouvoir orienter au mieux le choix du traitement ou une transformation à petites cellules qui peut survenir jusqu'à 10 % des cas. Les options thérapeutiques post-osimertinib restent une chimiothérapie par doublet de sels de platine, si l'état général du patient le permet, ou l'orientation vers un essai thérapeutique.

Développement thérapeutique

De nouvelles thérapeutiques sont actuellement en développement et s'attachent à cibler les patients présentant une double mutation EGFR T790M/C797S. En effet, une étude de phase I proposée par Riess *et al.* montre un signal d'activité de l'association du nécitumumab et de l'osimertinib avec un taux de réponse objective de 50 %. Ces résultats sont tout à fait préliminaires car évalués sur un faible nombre de patients [36]. De plus, des inhibiteurs de 4^e génération sont aussi en cours de développement comme le JBJ-04-125-02, un inhibiteur allostérique L858R spécifique, qui sur des données

Tableau 2. Mécanismes de résistance à l'osimertinib en 1^{re} ligne ou post-ITK de 1^{re}/2^e génération.

Table 2. Resistance mechanisms to osimertinib during first-line treatment or after first/second-generation TKI.

	Osimertinib post-ITK 1 ^{re} /2 ^e [34]	Osimertinib 1 ^{re} ligne [35]
Mutation EGFR T790M	/	0%
Autres mutations EGFR	10 % - 21 %	7 %
Amplification de MET	19 %	15 %
Altération gènes cycle cellulaire	12 %	8 %
Amplification/mutation HER2	5 %	3 %
Amplification/mutation PI3K	5 %	3 %
Fusion oncogénique (RET)	4 %	1 %
Mutation RAS/BRAF	3 %	6 %

Source : diapo n° 22, Zalcmán.

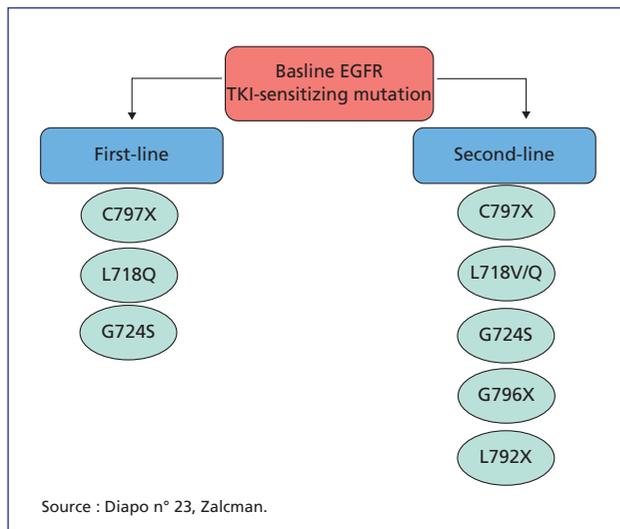


Figure 7. Mutations de résistance post-osimertinib : 1^{re} ligne versus 2^e ligne.

Figure 7. EGFR mutations found at osimertinib resistance used in 1st or 2nd line.

précliniques permet d'inhiber la prolifération cellulaire, la signalisation de l'EGFR L858R T790M /C797S *in vitro* et *in vivo* et serait moins pourvoyeur de mutations de résistance. L'association de l'osimertinib et du JBJ-04-125-02 semblerait potentialiser ces résultats sur les mutations T790M. Cette association pourrait donc constituer une nouvelle approche thérapeutique pour ces patients [37].

Pour les patients présentant une résistance liée à une amplification c-MET, les résultats de la phase intermédiaire Ib de l'essai TATTON ont été présentés lors de l'ACR 2019, et évaluaient l'association de l'osimertinib et du savolitinib, un MET inhibiteur, chez des patients prétraités par ITK de 1^{re}, 2^e mais aussi de 3^e générations. Les résultats sont très encourageants avec, chez les patients T790M négatifs et positifs, des taux de réponses objectives de 52 % et 25 % respectivement. Ces données suggèrent donc que le savolitinib pourrait contourner la résistance induite par les amplifications de MET [38]. On attend donc les données de la phase II Savannah (NCT03778229) pour confirmer ces résultats.

Un anticorps bispécifique cMET-EGFR (JNJ-372) est aussi en cours d'évaluation dans le cadre d'une phase I et s'adresse aux patients présentant des mécanismes à la fois liés à l'EGFR mais aussi liés à l'amplification de MET. Les résultats de la phase d'escalade ont été présentés à l'ASCO 2019 avec 28 % de réponse objective, soit 16 patients sur 25 patients qui présentaient pour huit d'entre eux une mutation C797S, trois une amplification cMET. Les autres patients n'avaient pas de mécanismes clairement identifiés [39].

Enfin, un anticorps conjugué à une nouvelle topoisomérase et ciblant l'HER-3, le U3-1402, a été développé et

évalué dans une phase I chez 15 patients porteurs d'une mutation EGFR, post-ITK de 1^{re} ligne T790M négatif ou progressant sous osimertinib. Le profil de toxicité semble acceptable et surtout marqué par des thrombopénies (environ 30 % des patients). Le taux de réponse est d'environ 31 %, avec notamment deux réponses partielles chez des patients présentant la double mutation T790M/c797S. Des études concernant les biomarqueurs et notamment l'expression de HER3 sont en cours [40].

Inhibiteur de l'EGFR aux stades précoces

La place des inhibiteurs de l'EGFR dans les stades précoces n'est pas encore démontrée. Une méta-analyse regroupant 11 essais dans cette indication suggère un bénéfice potentiel de ce traitement en situation adjuvante [41]. Les résultats de l'étude CTONG1104, comparant le géfitinib donné pendant deux ans à une chimiothérapie par cisplatine-vinorelbine, en situation adjuvante des cancers du poumon de stade II à IIIA mutés EGFR, suggèrent une augmentation de la survie sans maladie d'environ 10 mois (28,7 mois [IC 95 % : 24,9-32,5] versus 18,0 mois [IC 95 % : 13,6-22,3] ; HR : 0,60 ; IC 95 % : 0,42-0,87 ; p = 0,0054) en faveur du bras géfitinib [42]. Les données de SG ne sont pas encore disponibles. Des études de phase III dédiées à cette question sont actuellement en cours et devraient apporter des réponses prochainement, notamment l'essai ADAURA évaluant l'osimertinib dans cette indication [43].

Conclusion

Concernant la stratégie thérapeutique des patients atteints de CBNPC, dans le domaine de l'immunothérapie ou des thérapies ciblées anti-EGFR, le futur semble bel et bien tourné vers les essais d'association, que ce soit en

Take home messages

Immunothérapie CBNPC métastatique

- Le statut PD-L1 est le standard de sélection actuel.
- Il est nécessaire de standardiser et développer la charge mutationnelle (TMB).
- La place des combinaisons d'immunothérapie est à définir à côté des combinaisons immuno-chimiothérapie.

Immunothérapie CBNPC stades localisés

- Le nouveau standard de traitement pour les stades III est basé sur l'étude PACIFIC et utilise le durvalumab en consolidation.
- Des études sont en cours de combinaison en néoadjuvant avec des premiers résultats prometteurs.

situation métastatique ou dans les stades précoces, qui pourraient bientôt faire partie des nouveaux standards. De nouveaux médicaments innovants se développent avec des résultats prometteurs qui, nous l'espérons, feront preuve de leur efficacité dans un avenir proche.

RÉFÉRENCES

- Garon EB, Hellmann MD, Carcereny Costa E, et al. Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: results from KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (18_suppl) : LB10.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019 ; 30 (5) : 863-70.
- Rizvi H, Bandalamudi C, Schoenfeld AJ, et al. Molecular correlates of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 9018.
- Hong L, Dibaj S, Negrão MV, et al. Spatial and temporal heterogeneity of PD-L1 and its impact on benefit from immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 9017.
- De Langen J. *Molecular imaging to assess clinical response of immune checkpoint therapies*. Session ADT01 - Molecular Imaging for Cancer Immunotherapy. AACR Annual Meeting, 2019. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#1/6812/presentation/7314>
- Peters S, Creelan B, Hellmann MD, et al. Abstract CT082: impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage iv or recurrent non-small cell lung cancer: an exploratory analysis of CheckMate 026. *Cancer Res* 2017 ; 77 (13 Supplement) : CT082-182.
- Hellmann MD, Paz-Ares L. Lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018 ; 379 (11) : 1093-4.
- Peters S, Chul Cho B, Reinmuth N, et al. CT074 - Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a Phase III study of first-line durvalumab ± tremelimumab vs chemotherapy. Session CTPL03 - Optimizing PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Dedicated to the Memory of Waun Ki Hong. AACR Annual Meeting, 2019. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#1/6812/presentation/9830>
- Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018 ; 378 (22) : 2093-104.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 (20) : 1919-29.
- Gray JE, Villegas AE, Daniel DB, et al. Three-year overall survival update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 8526.
- Lin SH, Lin Y, Mok I, et al. Phase II trial combining atezolizumab concurrently with chemoradiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 8512.
- Cascone T, William WN, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 8504.
- Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 (21) : 1976-86.
- Kwiatkowski DJ, Rusch VW, Chaft JE, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 8503.
- Anagnostou V, Forde PM, White JR, et al. Dynamics of tumor and immune responses during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2019 ; 79 (6) : 1214-25.
- Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling. *Cancer Discov* 2017 ; 7 (12) : 1394-403.
- Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study – Final data of patients who underwent surgical assessment. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 8509-18509.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 (3) : 239-46.
- Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (27) : 3327-34.
- Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (10) : 947-57.
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 376 (7) : 629-40.
- Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 (2) : 113-25.
- Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant non-small cell lung cancer (gef versus gef+C). *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 9001.
- Nakamura A, Inoue A, Morita S, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (15_suppl) : 9005.
- Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. RELAY: a multinational, double-blind, randomized Phase 3 study of erlotinib (ERL) in combination with ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive (EGFRm) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 9000.
- Yamamoto N, Seto T, Nishio M, et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): survival follow-up results of JO25567. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (15_suppl) : 9007.
- Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 (11) : 1236-44.
- Furuya N, Fukuhara T, Saito H, et al. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harbouring activating EGFR mutations: NEJ026. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (15_suppl) : 9006.
- Stinchcombe TE. A randomized phase 2 trial of erlotinib or erlotinib and bevacizumab in patients with advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2018 ; 29 (suppl_8) : viii493-viii547.
- Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL, et al. 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 ; 16 (7) : 830-8.
- Yang Z, Tchekmedyian N, Chu DT, Reddy G, Bhat G, Socinski MA. A phase 2 study of poziotinib in patients with EGFR or HER2 exon 20 mutation-positive non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (15_suppl) : TPS9106.
- Janne PA, Neal JW, Camidge DR, et al. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 9007.
- Papadimitrakopoulou VA, Wu Y-L, Han J-Y, et al. LBA51 - Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Ann Oncol* 2018 ; 29 (suppl_8) : viii741.
- Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C, et al. LBA50 - Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol* 2018 ; 29 (suppl_8) : viii740.
- Riess JW, Groshen SG, Reckamp KL, et al. Osimertinib (Osi) plus necitumumab (Neci) in EGFR-mutant NSCLC: an ETCN California cancer consortium phase I study. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 9057.
- To C, Jang J, Chen T, et al. Single and dual targeting of mutant EGFR with an allosteric inhibitor. *Cancer Discov* 2019 ; 9(7) : 926-943.

38. Yu H, Ahn M-J, Kim S-W, *et al.* Abstract CT032: TATTON Phase Ib expansion cohort: osimertinib plus savolitinib for patients (pts) with EGFR-mutant, MET-amplified NSCLC after progression on prior first/second-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI). *Cancer Res* 2019 ; 79 (13 Supplement) : CT032.

39. Haura EB, Cho BC, Lee JS, *et al.* JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 9009.

40. Janne PA, Yu HA, Johnson ML, *et al.* Safety and preliminary antitumor activity of U3-1402: a HER3-targeted antibody drug conjugate in EGFR TKI-resistant, EGFRm NSCLC. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 9010.

41. Xie P, Tang W, Li X, Sun X, Yu J. The role of EGFR inhibitors as adjuvant therapy for EGFR mutation positive non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (15_suppl) : 8508.

42. Zhong W-Z, Wang Q, Mao W-M, *et al.* Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (1) : 139-48.

43. Wu Y-L, Herbst RS, Mann H, Rukazenkov Y, Marotti M, Tsuboi M. ADAURA: phase III, double-blind, randomized study of osimertinib versus placebo in EGFR mutation-positive early-stage NSCLC after complete surgical resection. *Clin Lung Cancer* 2018 ; 19 (4) : e533-6.



APPLICATION DOULEUR

Sous la direction scientifique
du Dr Marguerite d'Ussel

Mise à jour 2019

Conçu par le Comité de Lutte contre la Douleur, du Groupe Hospitalier Saint-Joseph, un outil pratique et interactif indispensable aux professionnels de santé pour :



ÉVALUER
TRAITER
PRÉVENIR

Une co-édition :




TÉLÉCHARGEABLE GRATUITEMENT

Disponible sur
App Store

Disponible sur
Google play