

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude de vie réelle chez les patients des Hauts-de-France atteints d'un
cancer broncho-pulmonaire avec une insertion dans l'exon 20 d'EGFR**

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai à 18h00
au Pôle Recherche
par **Caroline SIDORSKI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Olivier FARCHI

Monsieur le Docteur David NUNES

Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ADCC	<i>Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBP	Centre de Biologie Pathologie
CT	Chimiothérapie
CT-IO	Chimio-Immunothérapie
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HER	<i>Human Epidermal growth Factor</i>
ICI	Inhibiteur de Checkpoint immunitaire
IFCT	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique
IO	Immunothérapie
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PFS	<i>Progression free survival</i>
SH2	SRC Homology Region 2
TGFα	<i>Transforming Growth Factor α</i>
TKI	<i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i>

Sommaire

Avertissement	2
Sigles	3
Sommaire	4
Introduction	7
1 Épidémiologie générale	7
2 Structure et fonctionnement du récepteur à l'EGF dans sa forme sauvage	7
2.1 <i>Structure de l'Epidermal Growth Factor Receptor</i>	7
2.2 <i>Fonctionnement d'EGFR dans sa forme sauvage</i>	8
2.2.1 <i>Activation de la fonction tyrosine kinase</i>	8
2.2.2 <i>Transduction du signal</i>	9
3 Recherche des mutations d'EGFR	10
3.1 <i>Recherche des mutations sur les tissus biologiques ou prélèvements cytologiques</i>	10
3.1.1 <i>Technique PCR</i>	11
3.1.2 <i>Technique de séquençage</i>	11
3.2 <i>Biopsie liquide</i>	12
4 Délétions dans l'exon 19 et mutation L858R	12
4.1 <i>Fréquence et caractéristiques de la population</i>	12
4.2 <i>Traitement des délétions dans l'exon 19 et de la mutation L858R</i>	12
5 Les insertions dans l'exon 20	13
5.1 <i>Définition</i>	13
5.2 <i>Épidémiologie des insertions dans l'exon 20</i>	13
5.3 <i>Caractéristiques de la population</i>	14
5.4 <i>Impact des mutations sur la forme active et inactive d'EGFR</i>	14
5.5 <i>Action des TKI EGFR sur les insertions dans l'exon 20</i>	14
5.6 <i>Conséquences sur le pronostic des patients</i>	15
6 Développement de nouvelles modalités thérapeutiques	16
6.1 <i>Immunothérapie et chimio-immunothérapie</i>	16
6.2 <i>Osimertinib 160mg</i>	17
6.3 <i>Poziotinib</i>	17
6.4 <i>Mobocertinib</i>	18
6.5 <i>L'Amivantamab</i>	18
7 Objectifs	20

Matériel et méthodes	21
1 Design de l'étude et participants	21
2 Recueil de données	22
3 Objectifs	22
4 Analyse statistique	23
5 Cadre réglementaire	23
Résultats	24
1 Flux des patients inclus dans l'étude et dans les différentes analyses	24
2 Description de l'ensemble de la population	24
2.1 <i>Caractéristiques épidémiologiques des patients</i>	24
2.2 <i>Caractéristiques tumorales des patients</i>	25
3 Description des patients métastatiques	27
3.1 <i>Localisation des métastases</i>	27
3.2 <i>Étude de la survie globale et des facteurs pronostiques</i>	29
3.2.1 <i>Médiane de survie globale</i>	29
3.2.2 <i>Étude des facteurs pronostiques potentiels sur la survie globale</i>	29
3.2.3 <i>Survie globale selon la date de diagnostic</i>	32
4 Analyse des traitements reçus par les patients métastatiques	33
4.1 <i>Taux de réponse et survie sans progression</i>	34
4.2 <i>Synthèse des différents traitements reçus selon le nombre de lignes</i>	36
5 Inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20	37
5.1 <i>Efficacité des inhibiteurs spécifiques</i>	37
5.1.1 <i>Mobocertinib</i>	37
5.1.2 <i>Amivantamab</i>	37
5.2 <i>Tolérance des traitements</i>	38
5.2.1 <i>Mobocertinib</i>	38
5.2.2 <i>Amivantamab</i>	39
Discussion	40
1 Résultats principaux	40
2 Discussion des caractéristiques cliniques des patients	40
2.1 <i>Discussion des caractéristiques épidémiologiques</i>	40
2.2 <i>Discussion des localisations métastatiques</i>	41
3 Discussion des facteurs pronostiques	41
3.1 <i>Discussion du statut tabagique</i>	41
3.2 <i>Discussion du pronostic des métastases cérébrales</i>	42
3.3 <i>Discussion sur l'influence de la mutation TP53</i>	42

4	Fréquence des insertions dans l'exon 20	42
5	Discussion des différentes séquences de traitement reçues	43
6	Discussion de l'efficacité des traitements et des recommandations actuelles.....	44
6.1	<i>Traitements de première ligne.....</i>	44
6.2	<i>Traitements à partir de la deuxième ligne métastatique.....</i>	44
6.3	<i>Recommandations actuelles.....</i>	45
7	Amélioration de la survie globale dans le temps.....	45
7.1	<i>Évolution dans le temps de l'utilisation des TKI EGFR dans les séquences thérapeutiques.....</i>	45
7.2	<i>Arrivée et place actuelle de l'immunothérapie en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie.....</i>	46
7.3	<i>Données de vie réelle des inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20.....</i>	48
7.3.1	<i>Efficacité et tolérance de l'amivantamab en vie réelle</i>	48
7.3.2	<i>Efficacité et tolérance du mobocertinib en vie réelle.....</i>	49
7.3.3	<i>Patients traités par mobocertinib puis amivantamab</i>	50
7.3.4	<i>Inhibiteurs des insertions dans l'exon 20 et antécédent d'exposition à l'immunothérapie ...</i>	50
7.3.5	<i>Mécanismes de résistance aux inhibiteurs des insertions dans l'exon 20.....</i>	50
7.4	<i>Impact des variants sur la réponse au traitement.....</i>	50
8	Discussion de la méthode	51
9	Perspectives	51
9.1	<i>Association Chimiothérapie-Immunothérapie-Antiangiogénique.....</i>	51
9.2	<i>Perspectives pour les inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20</i>	52
9.2.1	<i>Amivantamab.....</i>	52
9.2.2	<i>Mobocertinib.....</i>	52
9.2.3	<i>Essais thérapeutiques en cours</i>	53
	Conclusion	54
	Liste des tables.....	55
	Liste des figures.....	56
	Références.....	57

Introduction

1 Épidémiologie générale

Le cancer broncho-pulmonaire représente un problème majeur de santé publique en France. Il s'agit du troisième cancer par ordre de fréquence dans notre pays et surtout de la première cause de décès par cancer. Les derniers chiffres publiés par l'Institut National du Cancer estiment à 52 777 le nombre de nouveaux cas en 2023 dont 33 438 chez l'homme et 19 339 chez la femme. En 2018, 33 117 décès par cancer pulmonaire ont été rapportés. Parmi l'ensemble des cancers bronchiques, l'adénocarcinome est le profil histologique le plus fréquemment retrouvé. Ceci est notamment en lien avec la baisse du tabagisme en France. Cependant, on retrouve au sein des adénocarcinomes pulmonaires différents sous-groupes en raison de l'existence de divers profils moléculaires que peut présenter la tumeur [1].

La découverte en 2004 de mutations dans le gène de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) a été une avancée majeure dans le domaine de l'oncologie [2]. Ces mutations activatrices se situent dans le domaine tyrosine kinase d'EGFR. Leur découverte a permis de conforter le concept d'addiction oncogénique devenu un pilier des traitements antinéoplasiques modernes [3]. Le traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (*Tyrosine Kinase Inhibitors*) (TKI) des patients porteurs d'une mutation L858R ou d'une délétion dans l'exon 19 d'EGFR a eu pour conséquences une réduction considérable de leur mortalité et l'amélioration de leur pronostic en comparaison au traitement par chimiothérapie [4].

Néanmoins, bien que ces mutations représentent la majorité de celles retrouvées dans le gène d'EGFR, d'autres mutations existent au sein de ce gène telles que les insertions dans l'exon 20 qui font l'objet de cette étude. Ces dernières sont connues pour être peu sensibles aux traitements par TKI. Les patients porteurs de ces mutations gardent un pronostic bien plus péjoratif en comparaison aux patients présentant les mutations L858R et délétions dans l'exon 19 [5]. De nombreux travaux sont en cours afin de pouvoir cibler au mieux ces mutations et ainsi améliorer le pronostic des patients.

2 Structure et fonctionnement du récepteur à l'EGF dans sa forme sauvage

2.1 Structure de l'*Epidermal Growth Factor Receptor*

Le récepteur à l'EGF appartient à la famille des facteurs de croissance épidermique dont font également partie erbB2/Her2, erbB3/Her3 et erbB4/Her4. EGFR est une protéine composée de 3 domaines : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire.

Le domaine extracellulaire contient le site de liaison du ligand qui permet sa fixation au récepteur. Puis s'ensuit une petite région extracellulaire qui sépare le domaine de liaison du ligand du domaine transmembranaire [6].

Ce domaine transmembranaire est hydrophobe et permet au récepteur de rester ancré dans la membrane plasmique cellulaire.

Enfin, on retrouve le domaine intracellulaire où se situe la fonction tyrosine kinase. Cette région enzymatique contient un petit lobe appelé N-lobe suivi d'un grand lobe nommé C-lobe. Le site de liaison de l'ATP se situe dans une fourche entre ces deux lobes [7]. Le N-lobe est constitué de cinq brins bêta ainsi que d'une hélice appelée αC -hélice. Au sein de ce lobe se situe également une boucle riche en glycines nommée *P-loop* [8]. Le C-lobe quant à lui est majoritairement de forme hélicoïdale (Figure 1).

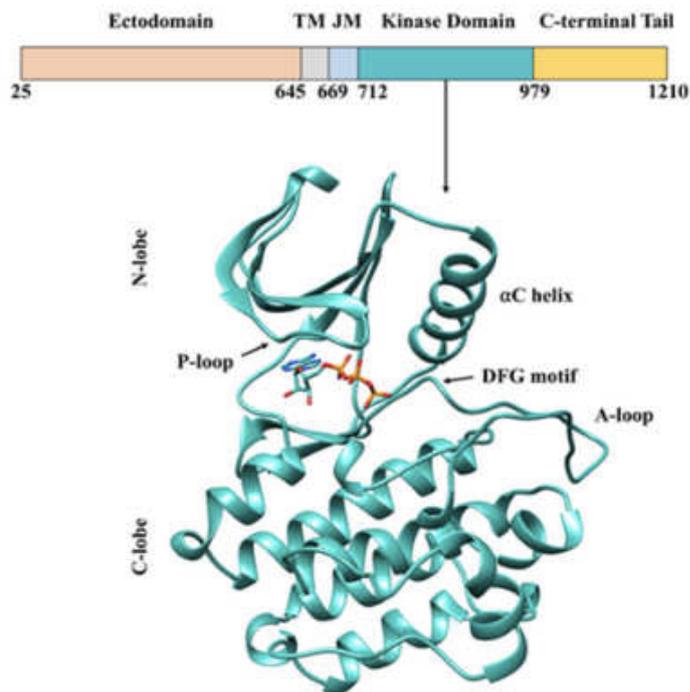


Figure 1 : Structure du domaine tyrosine kinase d'EGFR d'après [10]

2.2 Fonctionnement d'EGFR dans sa forme sauvage

2.2.1 Activation de la fonction tyrosine kinase

Dans la forme inactivée d'EGFR, la boucle d'activation (ou *A-loop*) se plie en une hélice qui empêche la rotation de l' αC -hélice à travers la fourche catalytique.

La liaison du ligand au domaine extracellulaire d'EGFR a pour conséquence l'homodimérisation du récepteur ou bien son hétérodimérisation avec un récepteur appartenant à la famille HER. Cela entraîne l'activation d'EGFR [9]. Dans cette forme activée, l' αC -hélice assure une conformation appelée « αC -In» où elle se situe à proximité du site de liaison de l'ATP. On trouve entre le N-lobe et le C-lobe une lysine en position 745. Il existe une interaction entre cette lysine et le glutamate en position 762 situé au sein de l' αC -hélice permettant la stabilisation de la forme active (Figure 2). Le motif aspartate-phénylalanine-glycine (DFG) situé sur la boucle d'activation est positionné afin que l'aspartate en position 855 se trouve près du groupe phosphate terminal de l'ATP au niveau de la poche de liaison. C'est un élément essentiel qui permet la liaison des ions catalytiques lysine 745 et glutamate 762 (Figure 2). L'hydrolyse de l'ATP libère une molécule de phosphate et permet ainsi de catalyser

l'autophosphorylation des résidus tyrosine situés au niveau de la queue C-terminale initiant les voies de signalisation d'aval [10].

Enfin, une fois la transduction du signal réalisée, l' α Chélix se déplace dans une forme « α C-Out» ce qui provoque la rupture des ponts entre la lysine 745 et le glutamate 762 et permet à EGFR de revenir dans sa forme inactive.

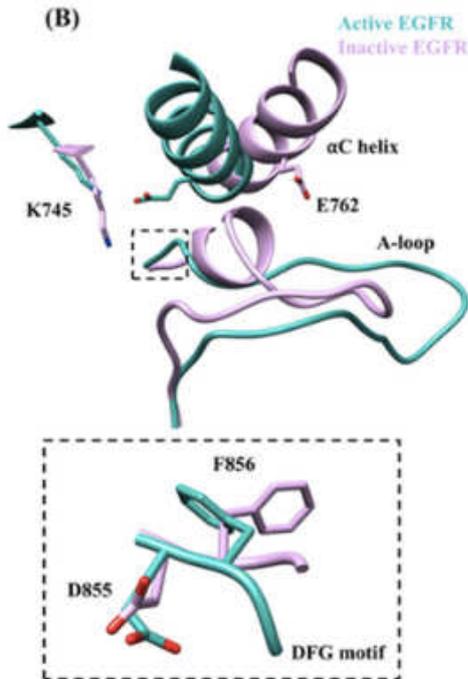


Figure 2 : Structure du domaine tyrosine kinase d'EGFR dans sa forme active/inactive d'après [10]

2.2.2 Transduction du signal

Les voies de signalisation en aval d'EGFR sont variées (Figure 3).

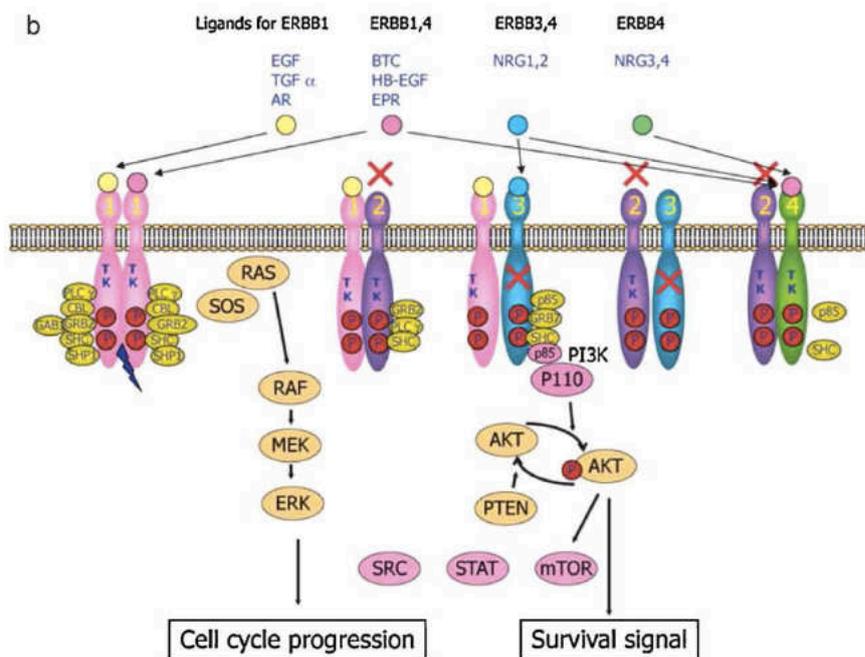


Figure 3 : Voies de signalisation en aval d'EGFR d'après Mitsudomi T in Cancer Science 2007;98(12) :1817—1824

Les tyrosines phosphorylées sont reconnues par le domaine SH2 de GRB2. Par conséquent, le complexe formé par GRB2 et SOS se lie aux sites d'accueil d'EGFR. Cette interaction entraîne la modification conformationnelle de SOS permettant le recrutement de RAS GDP. La protéine RAS va pouvoir se lier au GTP puis va secondairement l'hydrolyser en GDP. Un signal intracellulaire est transmis durant le temps de liaison entre RAS et le GTP [7]. RAS va également agir sur la kinase RAF-1 en induisant un changement de localisation de la protéine. L'activation de RAF-1 a pour conséquence une phosphorylation en cascade de deux autres MAP-kinases, MEK puis ERK. Une fois la dernière protéine kinase activée, celle-ci est transloquée dans le noyau. Cette voie utilisant les MAP-kinases est principalement impliquée dans la prolifération cellulaire.

En parallèle, il existe également une autre voie de signalisation intracellulaire liée aux lipides membranaires. Les carbones du cycle inositol des phosphoinositides vont subir une phosphorylation spécifique par l'enzyme phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). La sous-unité catalytique p110 de PI3K génère le second messager appelé phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate. Il est responsable de la phosphorylation et de l'activation de la protéine Akt. Cette dernière est une sérine/thréonine kinase qui va phosphoryler de nombreux substrats cytosoliques, dont mTOR. Cette voie de signalisation aboutit à l'inhibition de l'apoptose. Elle est majoritairement impliquée dans la survie cellulaire.

En réponse à la liaison du ligand, le complexe EGFR-ligand est rapidement internalisé permettant à EGFR d'interagir de manière plus importante avec les différentes protéines de signalisation telles que GRB2 ou PI3K et entraîner une pleine activation de la signalisation d'Akt et ERK. EGFR est ensuite recyclé de nouveau à la surface cellulaire ou bien dégradé par le protéasome [11].

3 Recherche des mutations d'EGFR

Comme expliqué dans le paragraphe Épidémiologie générale, la découverte de ces mutations et du concept d'addiction oncogénique a été un tournant en cancérologie. L'utilisation des TKI a permis une amélioration considérable de la survie globale de ces patients. C'est pourquoi la recherche de ces mutations activatrices doit être systématique chez certains profils de patients.

3.1 Recherche des mutations sur les tissus biologiques ou prélèvements cytologiques

Ces mutations d'EGFR doivent être recherchées chez tous les patients atteints d'un adénocarcinome et chez les patients avec diagnostic de carcinome épidermoïde ayant très peu fumé. Cette recherche est majoritairement réalisée dès le début de la prise en charge au moment du diagnostic histologique mais peut être aussi répétée au cours du suivi.

À la demande du clinicien ou de l'anatomopathologiste, les prélèvements histologiques sont envoyés à la plateforme de biologie moléculaire. La Haute Autorité de Santé (HAS) a défini en 2021 les bonnes conditions de réalisation des tests de détection de ces mutations. Ainsi, l'échantillon envoyé par l'anatomopathologiste doit être le plus riche possible en cellules tumorales. Ensuite, la première étape au centre de biologie moléculaire consiste en l'extraction de l'ADN des cellules cancéreuses. Ces cellules

vont être lysées à l'aide de solvants ou par chaleur afin de libérer les acides nucléiques. Puis les protéines vont être éliminées à l'aide de protéases. Enfin, la dernière étape consiste en la purification et la concentration de l'ADN [12].

La recherche des mutations est ensuite effectuée à partir de cet ADN tumoral qui a été extrait. Les techniques d'analyse moléculaire sont variées. Les méthodes les plus fréquentes impliquent les méthodes par séquençage ou par polymérisation en chaîne (*Polymerase chain Reaction*) (PCR). Les techniques par PCR sont des approches ciblées permettant de détecter un nombre limité mais cliniquement significatif de mutations. Ces techniques sont sensibles et fiables même pour des petits fragments biopsiques ou bien de la cytologie qui contiennent peu de cellules tumorales. D'autres méthodes qui consistent en du séquençage haut débit sont également utilisées. Leur avantage est le séquençage massif de plusieurs gènes et loci, voire du génome complet ainsi que l'analyse de plusieurs échantillons. Les mutations recherchées peuvent être connues ou non connues. Cela nécessite des échantillons riches en cellules tumorales [13].

3.1.1 Technique PCR

La technique par PCR repose sur une succession de réactions enzymatiques. Elles ont pour objectif d'amplifier une séquence spécifique d'ADN (encadrée par des amorces spécifiques de 20 à 25 oligonucléotides au moyen d'un ADN polymérase). Cette méthode est faite de plusieurs étapes :

- La dénaturation : elle a pour objectif de séparer l'ADN double brin en deux ADN simple brin. Elle permet aussi d'homogénéiser le milieu réactionnel ainsi que de supprimer d'autres enzymes qui pourraient être présents dans la solution
- L'hybridation : c'est à cette étape que les amorces s'apparient spécifiquement avec leur brin d'ADN complémentaire
- L'élongation : l'ADN polymérase va synthétiser le brin complémentaire de chaque brin d'ADN matrice à partir des désoxyribonucléotides libres qui sont situés dans le milieu réactionnel [14].

3.1.2 Technique de séquençage

Ne sera évoqué ici que le séquençage nouvelle génération ou NGS (*next generation sequencing*), seule méthode par séquençage utilisée dans cette étude.

Cette technologie se caractérise par quatre étapes :

- La préparation d'une librairie de séquençage : elle est créée en réalisant une fragmentation aléatoire de l'ADN qui doit être séquencé. Ensuite, vient la ligation de petites séquences spécifiques (adaptateurs) à chaque extrémité du fragment
- L'amplification clonale : elle est réalisée *via* une PCR dont les amorces vont venir cibler les adaptateurs
- Le séquençage : l'ADN est séquencé selon différentes approches en fonction de la technologie utilisée, généralement l'élongation se fait *via* l'addition de nucléotides marqués au fluorochrome dans le mélange réactionnel
- Le traitement des données de séquençage : il est réalisé à l'aide d'outils informatiques [14].

3.2 Biopsie liquide

L'accès aux tissus tumoraux via des biopsies ou des exérèses chirurgicales n'est pas toujours réalisable. Ainsi, d'autres méthodes alternatives ont été développées notamment la recherche d'ADN tumoral circulant *via* la réalisation de biopsies liquides.

Il s'agit d'une méthode peu invasive qui consiste en la réalisation d'un simple prélèvement sanguin. L'objectif est la recherche de marqueurs des cellules tumorales au sein de la circulation sanguine. Ces cellules cancéreuses peuvent libérer par apoptose, nécrose ou sécrétion des marqueurs tumoraux tels que de l'acide nucléique, les ADN circulants ou bien les ARN, des microARN, des plaquettes éduquées par la tumeur. Cet ADN peut provenir de plusieurs sites où la maladie est présente (localisation primitive, métastases). La difficulté de cette méthode est le manque de sensibilité lié à la dilution de l'ADN tumoral parmi l'ADN des cellules saines. Ainsi, la quantité d'ADN tumoral est aussi dépendante de la taille de la tumeur, de sa localisation et du nombre de métastases [15]. C'est également un outil utilisé pour le suivi dans le temps des mutations.

Les méthodes de recherche des mutations citées ci-dessus telles que la PCR ou le séquençage haut débit sont réalisables à partir de l'ADN extrait de ces biopsies liquides.

4 Délétions dans l'exon 19 et mutation L858R

4.1 Fréquence et caractéristiques de la population

Il s'agit des 2 types de mutations d'EGFR les plus fréquemment retrouvées (40% et 45% des mutations EGFR) [16]. La présence de ces mutations est suffisante pour entraîner une carcinogenèse. C'est le principe d'addiction oncogénique. Elles ont pour conséquences l'activation permanente de la forme active d'EGFR entraînant la prolifération et la survie cellulaire *via* les voies de signalisation d'aval.

Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'un adénocarcinome, chez les femmes non fumeuses et au sein de la population asiatique.

4.2 Traitement des délétions dans l'exon 19 et de la mutation L858R

Ces deux mutations étant localisées dans le domaine tyrosine kinase d'EGFR, elles ne sont pas sensibles aux anticorps anti-EGFR tels que le cétuximab. En effet, le traitement de ces patients mutés repose sur l'utilisation de TKI. Il s'agit de traitements qui vont entrer en compétition avec l'ATP et se fixer en lieu et place de la molécule au niveau de sa poche de fixation. Ainsi les voies de survie et de prolifération ne sont plus stimulées. Ces TKI, dit initialement de première génération, ont permis une amélioration significative de la survie de ces patients. [4,17]. Ces traitements ont une durée d'efficacité limitée en lien avec le développement systématique de mécanismes de résistance par les cellules tumorales. C'est ainsi que se sont développés les TKI de seconde puis de troisième génération.

Il est essentiel d'identifier ces mécanismes de résistance afin de pouvoir adapter au mieux la stratégie thérapeutique. En effet, ces mécanismes d'échappement mis en

place par les cellules tumorales peuvent consister en un changement d'histologie (la transformation en carcinome bronchique à petites cellules), la présence d'amplification de MET ou de HER2. Dans plus de la moitié des cas on retrouve la présence de la mutation T790M. Cette mutation survient au niveau du résidu *gatekeeper* et restaure ainsi l'affinité de l'ATP. L'osimertinib est un TKI de 3^{ème} génération ciblant cette mutation de résistance. A l'heure actuelle, il est utilisé en première ligne de traitement chez ces patients porteurs de mutations sensibles aux TKI. Néanmoins, les cliniciens sont de nouveau confrontés à des résistances acquises sous osimertinib. Les plus fréquemment retrouvées à progression sont l'amplification de MET, la mutation EGFR C797S et la transformation histologique [18].

Les mutations communes d'EGFR entraînent une affinité réduite pour l'ATP en comparaison aux formes sauvages. Cette différence d'affinité permet aux TKI d'avoir une sélectivité supérieure pour les cellules mutées. Or, l'inhibition de la forme sauvage d'EGFR dans les tissus sains est associée à une toxicité limitant la dose. Les manifestations habituelles sont cutanéomuqueuses et gastro-intestinales. Les TKI inhibant la forme sauvage d'EGFR de manière plus puissante en comparaison aux formes mutées ne permettent pas d'utiliser des doses cliniquement efficaces sans le développement de toxicités inacceptables.

5 Les insertions dans l'exon 20

5.1 Définition

Les insertions dans l'exon 20 d'EGFR représentent un groupe très hétérogène de mutations. Elles correspondent à l'insertion ou la duplication de 3 à 21 paires de bases c'est-à-dire à 1 à 7 acides aminés en position 762 à 775 du gène EGFR [19]. A l'heure actuelle, plus d'une soixantaine de variants différents ont été décrits [20].

5.2 Épidémiologie des insertions dans l'exon 20

Il s'agit des troisièmes mutations les plus fréquemment retrouvées au sein du gène EGFR après les délétions dans l'exon 19 et la mutation L858R [21]. La fréquence de détection de ces mutations est variable selon les études et les populations analysées.

L'intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) a recueilli entre 2008 et 2011 le taux de mutations EGFR dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) au sein de la population française. Sur l'ensemble des échantillons collectés, 10% des patients étaient porteurs d'une mutation EGFR. Parmi eux, les insertions dans l'exon 20 étaient retrouvées chez 4% des patients mutés soit 0,4% de toute la population étudiée. Le variant le plus fréquent au sein de l'étude était A767V769dupASV. La majorité des variants se situaient après l' α Chélix, c'est-à-dire entre les acides aminés 767 et 775 [22].

Dans les études menées dans d'autres populations, cette fréquence varie entre 2% et 10% [13,16] avec une fréquence de 2% au sein de la population hispanique et 9% dans la population américaine [21,25].

5.3 Caractéristiques de la population

Les insertions au sein de l'exon 20 sont classiquement retrouvées chez les patients atteints d'adénocarcinome. En comparaison aux formes sauvages, ces mutations sont plus fréquentes chez les femmes, n'ayant jamais fumé [24,26]. Les études rétrospectives de vie réelle dans la population Chinoise (165 patients) et Hispanique (88 patients) retrouvaient comme sites métastatiques les plus fréquents l'os et le poumon [23,27].

5.4 Impact des mutations sur la forme active et inactive d'EGFR

Les insertions au sein de l'exon 20 d'EGFR se situent entre la boucle $\alpha\text{C}\beta 4$ et la moitié C-terminale de l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$. Or, la conformation et la stabilité de l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$ jouent un rôle essentiel dans la régulation de la forme active et inactive d'EGFR.

Dans la forme sauvage du récepteur, l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$ est capable d'effectuer un mouvement vers l'extérieur afin de passer de la forme catalytiquement active d'EGFR à un état inactif.

Les insertions dans l'exon 20 induisent une interaction entre les résidus insérés, l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$, la boucle $\alpha\text{C}\beta 4$ et l'hélice αE . Ainsi, dans les formes mutées, la position « $\alpha\text{C-In}$ » de l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$ est maintenue et stabilisée *via* ces interactions. Cela a pour conséquence de maintenir EGFR continuellement dans sa forme active [10].

5.5 Action des TKI EGFR sur les insertions dans l'exon 20

Ces mutations induisent également d'autres modifications conformationnelles au sein du domaine tyrosine kinase. Cela entraîne ainsi une altération de la réponse des patients aux TKI EGFR. La modélisation des différents variants a permis de comprendre l'impact de ces derniers sur la structure du domaine tyrosine kinase et par conséquent sur l'action des différents TKI.

En effet, les insertions dans l'exon 20 sont habituellement divisées en 3 groupes selon leur localisation :

- Les mutations situées au sein de l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$, correspondant aux insertions ou duplications situées entre les acides aminés 762 à 766.
- Les mutations situées dans la *near loop* après l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$ c'est-à-dire entre les acides aminés 767 à 772
- les mutations localisées dans la *far loop* (entre les acides aminés 773 à 775) [25]

Les mutations situées au sein de l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$ sont décrites comme étant plus sensibles aux TKI EGFR. C'est le cas notamment de la mutation A763insFQEA [23,28]. La modélisation 3D du variant A763_Y764 suggère que ces mutations pourraient avoir un mécanisme d'action et une structure plus proches des mutations classiques. Cela a pour conséquence une sensibilité aux TKI de première et seconde génération.

Les mutations situées dans la boucle C-terminale ont été divisées en deux groupes selon leur localisation par rapport à l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$. La modélisation de la mutation D770insNPG a permis de comprendre l'impact des variants pour les mutations situées dans la *near loop*. Dans cette mutation, l' $\alpha\text{Ché}l\text{i}x$ présente un changement de position vers l'intérieur de la poche de liaison. Par ailleurs, il existe un changement de position

de la *P-loop* vers la poche de liaison. Cela entraîne un encombrement stérique important limitant la liaison des TKI EGFR [29]. Cependant, ces mutations situées près de la boucle d'insertion ont montré une meilleure réponse aux TKI exon 20 et au poziotinib contrairement aux variants situés à distance.

La modélisation des variants S768dupSVD et H773insNPH permet de comprendre cette différence d'efficacité. On observe au sein du premier variant une poche de liaison significativement plus grande en comparaison à la poche de liaison des variants situés dans la *far loop*. Cela est dû aux modifications dans l'orientation de la *P-loop*. Ainsi, le variant S768dupSVD entraîne la *P-loop* dans une conformation « fermée » alors que le variant H773insNPH a pour conséquence une conformation « ouverte » de la *P-loop*. Cette conformation « fermée » pousse le groupe acrylamide du poziotinib à proximité de la cystéine 797 d'EGFR. La conformation étendue entraîne au contraire un écartement du groupe acrylamide du poziotinib de cette cystéine. [30]. Ainsi, les mutations situées dans la *far loop* ont un impact direct sur la poche de liaison. Elles entraînent un encombrement stérique majeur et une diminution de la poche de liaison des TKI expliquant l'inefficacité de ces derniers.

Concernant l'osimertinib, cette molécule possède un large groupe 1-méthylindole terminal qui est relié directement à un noyau rigide pyrimidine. Ce large groupe inflexible réduit la capacité de l'osimertinib à se lier au résidu cystéine 797 en raison de l'encombrement stérique [29].

5.6 Conséquences sur le pronostic des patients

Cette activité limitée des TKI a des conséquences en termes de réponse clinique chez les patients.

Le taux de réponse aux TKI de première et seconde génération chez les patients porteurs d'une insertion dans l'exon 20 varie entre 10 et 17% avec une survie sans progression allant de 2,4 à 2,7 mois [31–33].

Le développement des inhibiteurs de tyrosine kinase de troisième génération a été une avancée majeure chez les patients porteurs des mutations classiques d'EGFR. Cela a permis de cibler la mutation de résistance T790M. Sous osimertinib, les patients avec ces mutations présentent une médiane de survie sans progression de 18,9 mois [34]. Cependant, l'impact de cette molécule chez les patients avec des insertions dans l'exon 20 n'a pas été aussi considérable. La médiane de survie sans progression sous osimertinib chez ces patients varie entre 3,5 et 3,8 mois [35].

La résistance de ces patients à l'action de TKI a pour conséquence un pronostic défavorable. La médiane de survie globale chez ces patients avec une insertion dans l'exon 20 varie de 4,8 à 16,8 mois. Chez les patients avec une mutation classique, la survie globale est deux fois plus importante allant de 17,3 à 31,6 mois. Le pronostic de ces patients est comparable aux patients non mutés [36].

6 Développement de nouvelles modalités thérapeutiques

Ces données liées aux caractéristiques des patients et à la résistance aux TKI EGFR de ces patients sont bien connues maintenant. De nouvelles avancées ont eu lieu en oncologie dans les dernières années avec le développement de l'immunothérapie. Concernant spécifiquement les patients mutés avec une insertion dans l'exon 20, de nouvelles molécules sont également disponibles. Contrairement à la résistance aux TKI EGFR, les données concernant la réponse de ces patients à ces nouvelles modalités thérapeutiques ne sont pas encore si bien connues.

6.1 Immunothérapie et chimio-immunothérapie

L'immunothérapie a modifié considérablement le pronostic des patients métastatiques atteints d'un CBNPC. Néanmoins, les différentes études menées avec les molécules telles que le nivolumab ou le pembrolizumab ne semblent pas montrer un impact aussi important sur la survie chez les patients avec mutation EGFR (toutes mutations confondues) [37,38].

Cette moindre réponse à l'immunothérapie des patients mutés peut être en partie expliquée par la faible immunogénicité de ces tumeurs. La présence de lymphocytes TCD8 infiltrant la tumeur est un critère positif en faveur d'une réponse favorable aux Inhibiteurs de Checkpoint Immunitaires (ICI) [39]. Or, on retrouve chez ces patients une plus faible expression de CD8A dans l'environnement tumoral que chez les patients EGFR sauvage. Dans la cohorte GLCI, le groupe EGFR muté montre une plus grande proportion de tumeurs PDL-1-/CD8A- et une plus faible proportion de PDL-1+/CD8A+ que dans les tumeurs EGFR sauvage. Cela suggère un environnement tumoral peu inflammatoire et par conséquent un taux de PDL-1 plus faible [40]. En effet, l'inflammation locale induite par la sécrétion d'interférons entraîne l'expression de PDL-1 au sein de la tumeur [41]. Cela a pour conséquence une meilleure efficacité des ICI envers ces tumeurs avec un environnement tumoral inflammatoire.

Cependant, ces informations sont à nuancer lorsque l'on analyse les sous-types de mutations d'EGFR.

Les études s'intéressant à la réponse aux ICI chez des patients avec une insertion dans l'exon 20 retrouvent une réponse plus favorable chez ces patients en comparaison aux mutations classiques [42,43]. Cette différence de réponse pourrait être liée à un taux de PDL-1 plus élevé chez ces patients porteurs de mutations rares [44]. Par ailleurs, on retrouve dans ces tumeurs une plus forte présence de lymphocytes T CD8 et de lymphocytes d'infiltration tumorale dans l'environnement de la tumeur [45]. De plus, il existe une différence entre la charge mutationnelle dans les mutations classiques d'EGFR et les mutations rares. Ces dernières avaient une charge mutationnelle plus élevée que les mutations EGFR classiques [40]. Néanmoins, la réponse à l'immunothérapie de ces patients avec insertion dans l'exon 20 reste inférieure à celle des patients non mutés.

L'adjonction de l'immunothérapie à la chimiothérapie est devenue le standard thérapeutique des traitements utilisés en première ligne métastatique chez les patients EGFR sauvage.

Cependant, les données d'études rétrospectives de vie réelle chinoises et américaines suggèrent que l'ajout de l'immunothérapie à la chimiothérapie n'apporte pas de bénéfice. Une étude asiatique réalisée sur 98 patients avec une insertion dans l'exon

20 retrouvait une PFS médiane de 5 mois sous chimio-immunothérapie (CT-IO) *versus* 6,5 mois pour la chimiothérapie seule (CT) [46]. Une autre étude menée sur 122 patients également porteurs d'une insertion dans l'exon 20 montrait une PFS médiane sous chimiothérapie seule de 5,93 mois *versus* 6,53 mois dans le groupe CT-IO[47]. Les résultats issus de la base de données *Flatiron Health* et menée sur 237 patients américains ne retrouvaient pas de bénéfice à la chimio-immunothérapie chez ces patients mutés. En première ligne de traitement, le taux de réponse à la CT seule par sels de platine était similaire à la CT-IO (19,5% CT seule, 18,8% pour CT-IO) et le taux de réponse à l'IO seule était encore plus faible à 9,1% [48].

6.2 Osimertinib 160mg

Les études de phase I/II évaluant l'osimertinib à 80mg par jour chez les patients avec une insertion dans l'exon 20 ne montraient pas d'efficacité de la molécule à cette posologie. Cependant, les résultats suggéraient l'existence d'une corrélation positive entre la concentration *in vitro* d'osimertinib et la survie sans progression soulignant ainsi une efficacité de l'osimertinib dépendante de la concentration [49].

Par conséquent des études ont été menées avec des doses doublées d'osimertinib à 160mg par jour. Une étude de phase II retrouvait un taux de réponse de 28% et une diminution de la taille tumorale chez 80% des patients. Le doublement de la dose n'était pas sans conséquences puisque les taux de diarrhées, de fatigue et d'éruptions acnéiformes étaient supérieurs en comparaison à la posologie habituelle d'osimertinib (80mg par jour) [50]. Une seconde étude montrait un taux de réponse objective de 24% et un taux de contrôle de la maladie de 85%. La survie sans progression était de 9,7 mois chez des patients possédant une mutation située après la boucle suivant la α Chélix [51]. A l'heure actuelle, l'osimertinib ne bénéficie pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à cette posologie et pour ce groupe de population.

6.3 Poziotinib

Le poziotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase conçu pour cibler les insertions dans l'exon 20 d'EGFR et HER2. La petite taille du poziotinib, son halogénéation et sa flexibilité plus importante permettent à la molécule de dépasser l'encombrement stérique lié aux mutations. La molécule peut ainsi aller se loger dans la poche de liaison du médicament. Cela confère à ce TKI une plus grande spécificité et une meilleure efficacité pour les mutations dans l'exon 20 en comparaison aux TKI EGFR classiques [29]. Les données de la littérature suggèrent une relation positive entre la sensibilité à la molécule et la localisation du variant. Le taux de réponse au poziotinib était influencé par la localisation de la mutation (46% dans la *near loop* vs 0% dans la *far loop*) [30]. L'étude Zenith20 retrouve également ces données avec un taux de réponse supérieur dans les mutations *near loop* à 21% vs 9,1% dans les mutations *far loop*. L'autorisation d'accès compassionnel pour le poziotinib est arrêtée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) depuis juillet 2023.

6.4 Mobocertinib

La modélisation des différents variants suggère que les insertions localisées au sein de la partie C-terminale de l' α Chelix entraînent un changement de conformation proche de la forme active de la forme sauvage d'EGFR au niveau du site de liaison de l'ATP. Ceci est lié à l'absence d'insertion d'acides aminés de substitution au sein du site de liaison. Une des approches dans la conception du mobocertinib a été de dépasser l'encombrement stérique induit par les mutations. Ce traitement a été développé spécifiquement pour avoir une sélectivité supérieure pour les mutations de l'exon 20 par rapport à la forme sauvage.

Tout comme l'afatinib et l'osimertinib, le mobocertinib a été conçu pour former une interaction covalente avec la cystéine en position 797. L'ester isopropyl du mobocertinib a été créé spécifiquement pour interagir avec le résidu *gatekeeper* au sein de la poche et garder les différences de conformation subtiles entre les insertions dans l'exon 20 et les formes sauvages d'EGFR. Cela produit une augmentation de l'affinité pour les insertions dans l'exon 20 en comparaison à l'osimertinib [52].

L'étude de phase II concernant le mobocertinib utilisé à la posologie de 160mg par jour chez des patients précédemment traités retrouvait un taux de réponse de 43% avec une durée de survie sans progression de 7,3 mois. Les principaux effets indésirables sont ceux connus pour les TKI EGFR à savoir les diarrhées (83%) nausées (43%) et des éruptions cutanées (33%). Les effets indésirables de grade 3 étaient majoritairement représentés par les diarrhées [53].

L'étude de phase 3 Exclaim-2 qui comparait le mobocertinib versus la chimiothérapie en première ligne de traitement montrait une survie sans progression de 9,59 mois. Le pourcentage de toxicité \geq à un grade 3 était de 62% dont 36% considérés comme sévères [54]

6.5 L'Amivantamab

L'amivantamab est un anticorps humain bispécifique ciblant EGFR et MET. Il a été développé afin de cibler les résistances aux TKI de 3^{ème} génération ainsi que les insertions dans l'exon 20.

L'activité antitumorale de l'amivantamab repose sur plusieurs mécanismes d'action.

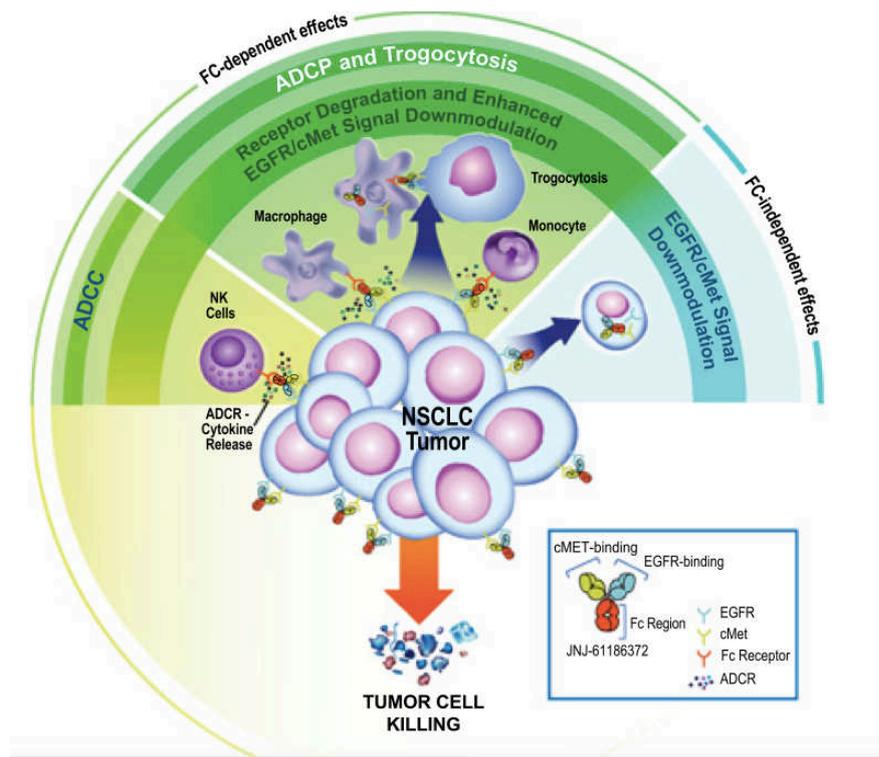


Figure 4: Mécanismes d'action de l'amivantamab, d'après [45]

Une première voie d'action est dite Fc-indépendante. Elle est liée à la régulation négative des voies de signalisation d'EGFR et MET.

Les autres mécanismes d'action de la molécule sont liés à une cytotoxicité dépendante de la portion Fc de l'anticorps. Cette portion Fc se lie aux récepteurs Fcγ présents sur les cellules immunitaires. La liaison au récepteur γ sur les cellules *Natural Killer* (NK) amène à une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (*Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC). En parallèle, la liaison entre la portion Fc et les récepteurs Fcγ sur les macrophages et monocytes induit la production de cytokines et la trogocytose. Les cytokines inflammatoires comme l'INFγ et le TNFα sont produites par les monocytes infectés et les cellules NK activées durant l'ADCC, encourageant la présentation de l'antigène et la réponse immune adaptative [55].

La durée de l'ADCC n'est pas suffisante pour contribuer à elle seule à l'activité à long terme de l'amivantamab. Ainsi, ce sont les autres fonctions telles que la trogocytose qui contribuent à l'activité cytotoxique additionnelle. La diversité immunitaire de l'environnement tumoral peut ainsi influencer la réponse des tumeurs à l'amivantamab.

Les cytokines régulées de manière positive par l'amivantamab appartiennent à la famille des chémokines et spécifiquement des CC chémokines. Elles sont subdivisées en deux sous-familles : les MCP (*monocyte chemoattract protein*) et les MIP (*macrophage inflammatory protein*). Ces deux groupes de cytokines sont connues pour leur fonction chemoattractrice pour les cellules de l'immunité innée telles que les macrophages et les monocytes. MCP-1 (CCL2) et MIP1b (CCL4) ont été décrites comme recrutant des monocytes et des macrophages au sein de l'environnement tumoral. Bien que ces cytokines puissent attirer les cellules immunitaires au sein des

cet environnement tumoral, leur production nécessite un contact initial entre la cellule tumorale et les cellules immunitaires médié par l'amivantamab.

Ainsi on suppose que la trogocytose est le mécanisme dominant de l'amivantamab. Cela induit un recrutement additionnel des macrophages et des monocytes par la production de cytokines. La trogocytose a été observée chez les macrophages M1 et M2 suggérant que l'amivantamab peut être également efficace dans des environnements tumoraux faiblement immunogènes [56].

L'amivantamab permet également l'internalisation du récepteur d'EGF favorisant une diminution de son expression à la surface cellulaire.

Les données de phase I de l'étude Chrysalis montrent un taux de réponse de 40% avec une médiane de survie sans progression de 8,3 mois. Les effets indésirables imputables au traitement les plus fréquemment retrouvés étaient les toxicités cutanées avec des éruption cutanées (86%) et des paronychies (45%). Par ailleurs les réactions à la première injection étaient fréquentes (chez 66% des patients) [57].

7 Objectifs

L'introduction précédente a permis de décrire la population des patients avec une insertion dans l'exon 20 d'EGFR et de souligner leurs caractéristiques. Néanmoins, peu de données sont disponibles sur la population européenne, la plupart des études étant faites chez les patients asiatiques ou américains. Cette introduction permet également de montrer le pronostic défavorable de ces patients en comparaison aux patients avec les mutations classiques d'EGFR. C'est ainsi que plusieurs molécules visant spécifiquement ces mutations rares ont été développées et sont disponibles en accès compassionnel sur le marché français. La recherche de nouvelles thérapeutiques ciblant les insertions dans l'exon 20 est donc actuellement en plein essor. Les données de vie réelle sur la réponse de ces patients à ces nouvelles molécules sont encore peu nombreuses.

L'objectif principal de ce travail est de décrire dans un premier temps les caractéristiques de la population en vie réelle des patients porteurs d'une insertion dans l'exon 20 d'EGFR tous stades confondus dans les Hauts-de-France.

Les objectifs secondaires reposent sur l'analyse des différentes séquences de traitement chez les patients métastatiques et sur celle de l'efficacité des inhibiteurs spécifiques de ces mutations et leur toxicité dans une population de vie réelle.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude et participants

Le travail présenté est une étude de vie réelle, rétrospective et multicentrique réalisée dans 25 centres des Hauts-de-France. Elle inclut tous les patients atteints d'un CBNPC avec une insertion dans l'exon 20 d'EGFR tous stades confondus diagnostiqués entre 2011 et 2022 sur la plateforme de biologie moléculaire de Lille.

La demande de recherche de mutations EGFR a été effectuée par le praticien réalisant les prélèvements tissulaires ou lors de la biopsie liquide. Les prélèvements anatomopathologiques ou les prélèvements sanguins sont adressés au Centre de Biologie Pathologie (CBP) de Lille. La plateforme de biologie moléculaire localisée au sein du centre draine près de l'ensemble des hôpitaux publics et privés de la région du Nord-Pas-de-Calais. Certains prélèvements issus de Picardie ont également été reçus au sein du CBP de Lille.

L'ADN tumoral est extrait de ces prélèvements par le kit QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen). Les mutations d'EGFR ont été recherchées par des méthodes variées et ont évolué au fil du temps. Pour les patients diagnostiqués entre 2011 et 2015, les recherches ont été faites par PCR en temps réel ou par SNaPshot ou une combinaison des méthodes. Il s'agit de méthodes dont la sensibilité est élevée mais qui ne permettent que de cibler des mutations qui sont connues. Les mutations recherchées étaient BRAF, KRAS, HER2 et PIK3CA.

La PCR en temps réel permet de mesurer à chaque cycle la quantité d'ADN polymérisé grâce à un marqueur fluorescent. Dans cette étude le kit utilisé était le kit theascreen EGFR RGQ (Qiagen) recherchant 3 insertions dans l'exon 20.

La technique SNaPshot est basée sur la technique de PCR et la technique de séquençage de Sanger. Elle consiste en une polymérisation d'un ADN complémentaire issu d'une matrice qui a été amplifiée par PCR. L'incorporation d'un désoxyribonucléotide marqué au fluorochrome a pour conséquence l'arrêt de l'élongation. Les produits de la réaction d'extension sont analysés après séparation par électrophorèse capillaire et détection de la fluorescence [14].

À partir de 2016, la recherche des mutations a été faite par séquençage haut débit. Cette technique nécessite une quantité de matériel tumoral plus important mais permet une recherche systématique des mutations. Le premier panel utilisé à partir de 2016 comportait un panel de 22 gènes (Panel Colon and Lung Research V2). Puis à partir de 2017, le panel comportait 32 gènes (v1 21/08/2017). Enfin le panel le plus récemment utilisé à partir de 2020 comporte 35 gènes (V2 12/11/2019). Le séquençage était réalisé par PCR multiplex Ampliseq et l'analyse a été faite par les logiciels Torrent Suite.

Par ailleurs, le type de variant n'était pas connu chez 17 patients dont le diagnostic a été porté entre 2011 et 2015. Une analyse complémentaire a été réalisée en octobre 2023 au laboratoire de biologie moléculaire du CHU de Lille. Un séquençage haut débit

a pu être réalisé sur le matériel restant de 13 patients afin de caractériser le type de mutation. Pour les 4 patients restants, l'analyse n'a pas pu être réalisée en raison d'un manque de matériel tumoral.

Le nom des patients diagnostiqués à la plateforme de biologie moléculaire de Lille a été recueilli en consultant le fichier situé au sein de la base de données au CBP de Lille. Par ailleurs, ont été aussi recueillis *via* ce fichier la date de recherche de la mutation, le variant, les comutations ainsi que le nom du prescripteur de la demande.

Les patients vivants ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2023.

2 Recueil de données

Le recueil des données s'est effectué via la consultation des dossiers médicaux des patients au sein des différents Centres Hospitaliers ou Cliniques.

Devant la grande diversité des traitements reçus, ces derniers ont été regroupés en 6 catégories :

- Les TKI EGFR incluant les inhibiteurs de tyrosine kinase de première, seconde et troisième génération (osimertinib à la posologie de 80 mg et 160mg). Le choix de regrouper l'osimertinib 160mg dans cette catégorie est lié au nombre très faible de données sur ce traitement dans notre étude. Seule une patiente a bénéficié de ce traitement durant deux jours.
- Les chimiothérapies à base de sels de platine
- Les chimio-immunothérapies
- Les immunothérapies seules
- Les chimiothérapies autres que les sels de platine
- Les inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20 (mobocertinib et amivantamab).

3 Objectifs

L'objectif principal est l'étude des caractéristiques cliniques et tumorales de l'ensemble des patients porteurs d'une insertion dans l'exon 20 d'EGFR et la description de la survie globale des patients métastatiques.

Les objectifs secondaires portent sur les patients métastatiques ayant reçu au moins une ligne de traitement. Ils auront pour but de décrire l'efficacité des différents traitements reçus ainsi que la tolérance des inhibiteurs spécifiques des exons 20.

L'efficacité des traitements sera évaluée par le calcul du taux de réponse à chaque catégorie de traitement et la médiane de survie sans progression. La survie sans progression correspond à la durée entre la date d'initiation du traitement et la survenue d'une progression nécessitant un changement de traitement systémique ou bien la survenue d'un décès. Les patients ayant bénéficié d'un traitement pour une oligoprogression de type radiothérapie avec poursuite du traitement systémique ne sont pas considérés comme en progression. Cependant, pour les patients ayant bénéficié d'un arrêt de traitement et en surveillance, on considère la survenue d'une progression dès la nécessité d'un traitement par radiothérapie pour oligoprogression.

Enfin l'étude portera plus spécifiquement sur la tolérance et les effets secondaires des inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20 en recueillant le type de toxicité et leur grade.

4 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée grâce au soutien de l'unité de biostatistiques du CHU de Lille.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ième} et 75^{ième} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

Les courbes de survies globales et sans progression selon le type de traitement ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, les médianes de survie ainsi que les 25^{ième} et 75^{ième} percentile ont été rapportés. Le test du log-rank a été utilisé pour rechercher une différence significative sur les données de survie globale.

Les médianes de survies, 25^{ième} et 75^{ième} percentiles, ont été estimées chez les patients métastatiques en fonction de leur année de début de maladie (2011 à 2014, 2015 à 2018 et 2019 à 2022).

Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4

5 Cadre réglementaire

Le traitement des données relatif à ce travail de thèse a fait l'objet d'une déclaration auprès du Data Protection Officer du GHT Hôpitaux Publics Grand Lille le 18 mars 2022

L'éventuelle opposition des patients à la réutilisation de leurs données a été recherchée au sein des dossiers médicaux.

Lorsque cela était possible, une information spécifique a été apportée aux patients et leur éventuelle opposition recherchée.

Une étude d'impact sur la vie privée (PIA *Privacy Impact Assessment*) a été réalisée en amont de la mise en œuvre de ce travail et les dispositions spécifiques à la sécurité des données ont été mises en œuvre.

Le supplément d'analyse pour les panels NGS a été financé par le bonus R du pôle CVP.

Résultats

1 Flux des patients inclus dans l'étude et dans les différentes analyses

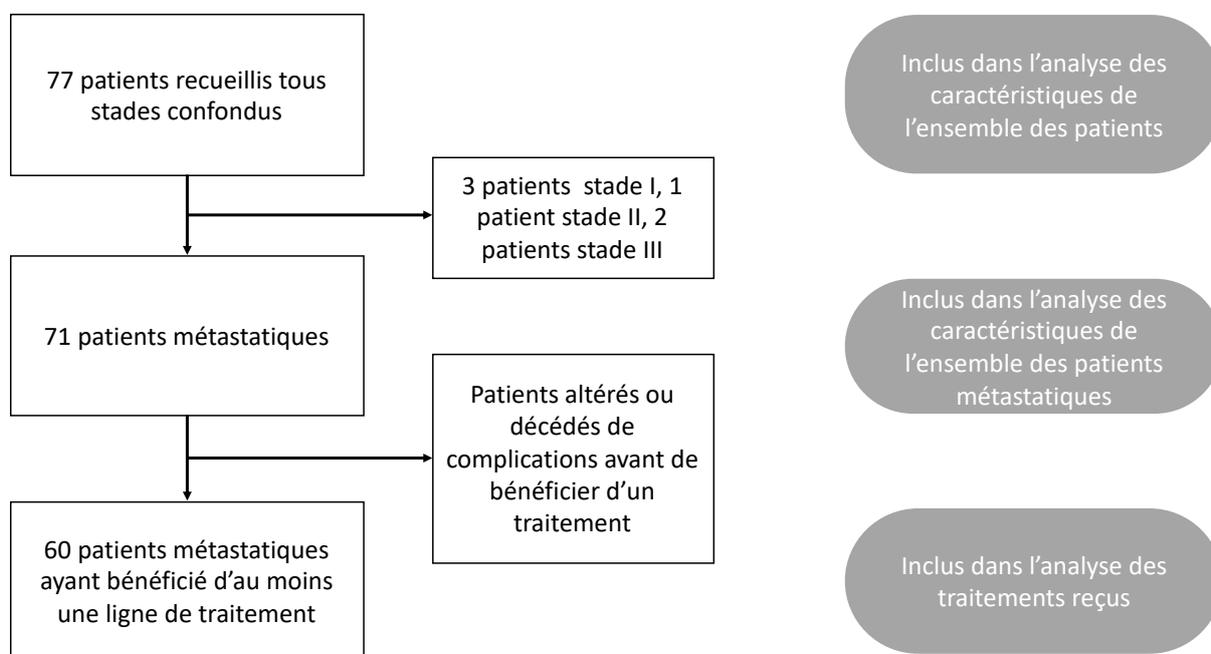


Figure 5: Diagramme de flux des patients

77 patients avec une insertion dans l'exon 20 d'EGFR et diagnostiqués entre 2011 et 2022 ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 71 étaient métastatiques au diagnostic ou le sont devenus, soit 92% de la population incluse. Sur l'ensemble des patients métastatiques, 60 ont pu bénéficier d'au moins une ligne de traitement (Figure 5). Cela représente 84,5% des patients métastatiques. Aucun traitement n'a pu être administré à 11 patients en raison d'un état trop altéré, de refus de la part du patient ou de décès précoce. Entre 2017 et 2022, une recherche de mutation EGFR a été demandée pour 6 168 patients au Centre de Biologie et Pathologie de Lille. Une mutation EGFR était retrouvée chez 754 patients. Parmi eux, 42 patients étaient porteurs d'une insertion dans l'exon 20. Ces derniers représentent 5,6% des patients avec mutation EGFR et 0,7% de l'ensemble des patients.

2 Description de l'ensemble de la population

2.1 Caractéristiques épidémiologiques des patients

La majorité des patients inclus dans l'étude sont de sexe féminin, représentant 62,3% de la population. La moyenne d'âge au diagnostic de la maladie cancéreuse est de 66,3 ans avec 50% de la population incluse ayant entre 59 et 74 ans au diagnostic. Plus de la moitié des patients ne présentaient pas d'intoxication tabagique (54,1%). Environ un tiers des patients (31,1%) étaient sevrés du tabac. Seule une faible partie

de la population poursuivait un tabagisme actif au moment du diagnostic (14,9 %). La maladie était diagnostiquée dans 77,9% des cas au stade métastatique. L'état général au diagnostic était conservé avec un *Performance Status* à 0 ou 1 chez 84,1% des patients (Tableau 1). Sur l'ensemble de la population, seuls 4 patients ont bénéficié d'une inclusion dans un essai thérapeutique.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques des patients

ÂGE AU DIAGNOSTIC	
Moyenne en années (+/- écart type)	66,3 +/- 11,5
Médiane en années (Q1 ; Q3)	67 (59 ;74)
Min/Max	25 ; 89
SEXE	NOMBRE DE PATIENTS (%)
Homme	29 (37,7)
Femme	48 (62,3)
STATUT TABAGIQUE	NOMBRE DE PATIENTS (%)
Non-fumeur	40 (54,1)
Tabac sévère	23 (31,1)
Tabac actif	11 (14,9)
PERFORMANCE STATUS AU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE	NOMBRE DE PATIENTS (%)
0	24 (38,1)
1	29 (46)
2	8 (12,7)
3	2 (3,2)
STADE AU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE CANCÉREUSE	NOMBRE DE PATIENTS (%)
I-II	9 (11,7)
III	8 (10,4)
IV	60 (77,9)
INCLUSION DANS UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE	NOMBRE DE PATIENTS (%)
Essais thérapeutiques de phase 3	4 (5,2)

2.2 Caractéristiques tumorales des patients

L'histologie retrouvée chez la totalité de la population correspond à un adénocarcinome. Le taux de PDL-1 est négatif chez 45,5% des patients pour lesquels il a été recherché. Il existe de nombreuses données manquantes sur ce marqueur (57,1%). Cela est lié à l'utilisation récente de l'immunothérapie depuis 2015. Le PDL-1 n'était pas initialement recherché dans les tissus tumoraux.

Les insertions dans l'exon 20 ne sont pas associées à d'autres mutations telles que les mutations BRAF, KRAS ou les réarrangements de ROS-1 et ALK. Cependant, chez les 61 patients chez qui la mutation TP53 était recherchée, 27 patients (44,3%) en

étaient porteurs. Parmi les autres comutations recherchées on retrouve de manière beaucoup moins fréquentes PIK3CA, STK11, SMAD-4, KIT, ERBB4, PTEN et CTNNB1 (Tableau 2)

Tableau 2 : Caractéristiques tumorales de l'ensemble des patients

ANATOMOPATHOLOGIE	NOMBRE DE PATIENTS (%)
Adénocarcinome	77 (100)
TAUX DE PD-L1	NOMBRE DE PATIENTS (%)
< 1%	15 (45,5)
1-49%	9 (27,3)
>=50%	9 (27,3)
Non connu	44
CO-MUTATIONS PRÉSENTES	NOMBRE DE PATIENTS MUTÉS / NOMBRE DE RECHERCHES (%)
Mutation ALK	0/64 (0)
Réarrangement ALK	0/51 (0)
BRAF	0/76 (0)
CTNNB1	4/61 (6,6)
ERBB4	1/36 (2,8)
KIT	1/46 (2,2)
KRAS	0/76 (0)
Mutations MET	0/60 (0)
Surexpression de MET ++	3
PIK3CA	8/59 (13,6)
Mutation ROS-1	1/37 (2,7)
Réarrangement ROS-1	0/51 (0)
SMAD-4	2/59 (3,4)
STK11	1/51 (2)
TP53	27/61 (44,3)
LOCALISATION DES INSERTIONS DANS L'EXON 20	NOMBRE DE PATIENTS (%)
Au sein de l' α Chélix	5 (6,5)
Dans la <i>near loop</i>	62 (80,5)
Dans la <i>far loop</i>	6 (7,8)
Inconnu	4 (5,2)

Dans cette étude le type de variant est connu chez près de l'ensemble des patients (94,8%). Les différents variants se situent pour la plus grande majorité après l' α Chélix, dans la *near loop* (80,5%). Les variants les plus fréquemment retrouvés sont : Ala767_Val769dup (22,1%), Ser768_Asp770dup (20,8%) et Asn 771_His773dup (14,3%). Au total, 28 variants différents ont été retrouvés (Figure 6).

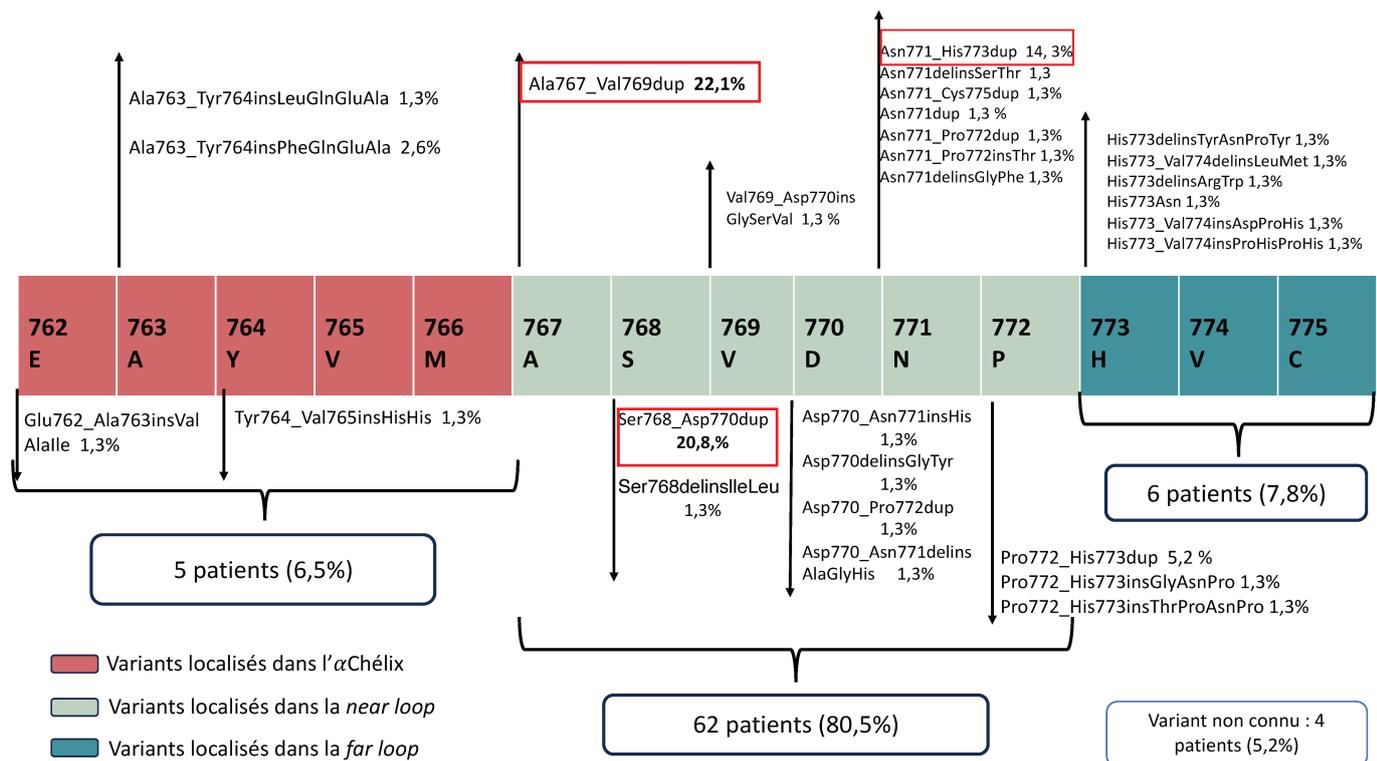


Figure 6 : Fréquence des différents variants retrouvés

3 Description des patients métastatiques

3.1 Localisation des métastases

Les localisations métastatiques les plus fréquentes sont ganglionnaires, pulmonaires et osseuses. Les métastases cérébrales sont retrouvées chez 21 patients soit 29,6%. Ces données ont été recueillies au moment du diagnostic de la maladie métastatique (Figure 7).

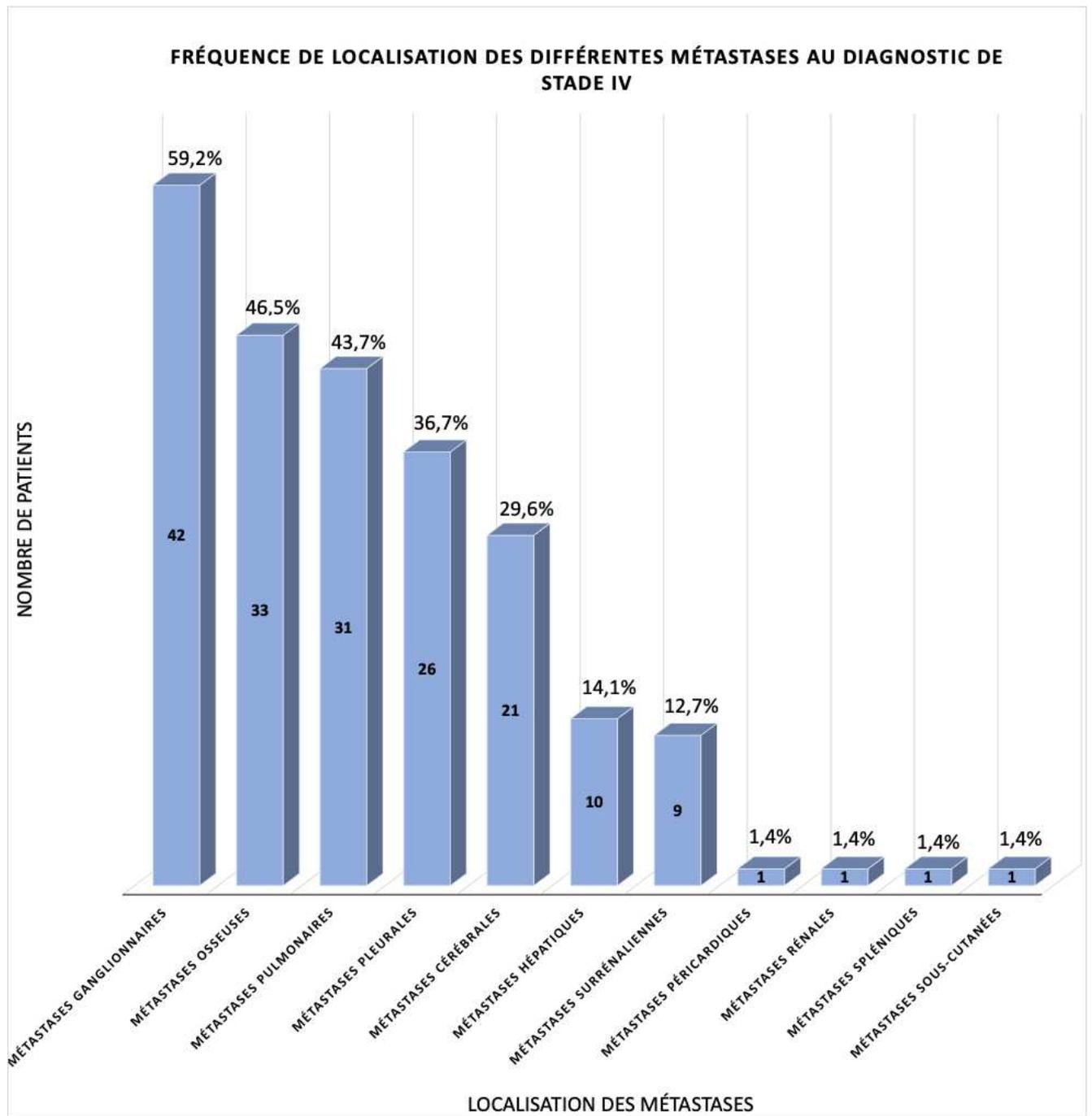


Figure 7 : Fréquence des différentes localisations métastatiques

3.2 Étude de la survie globale et des facteurs pronostiques

3.2.1 Médiane de survie globale

La médiane de survie globale chez les patients métastatiques est de 16,3 mois (Figure 8).

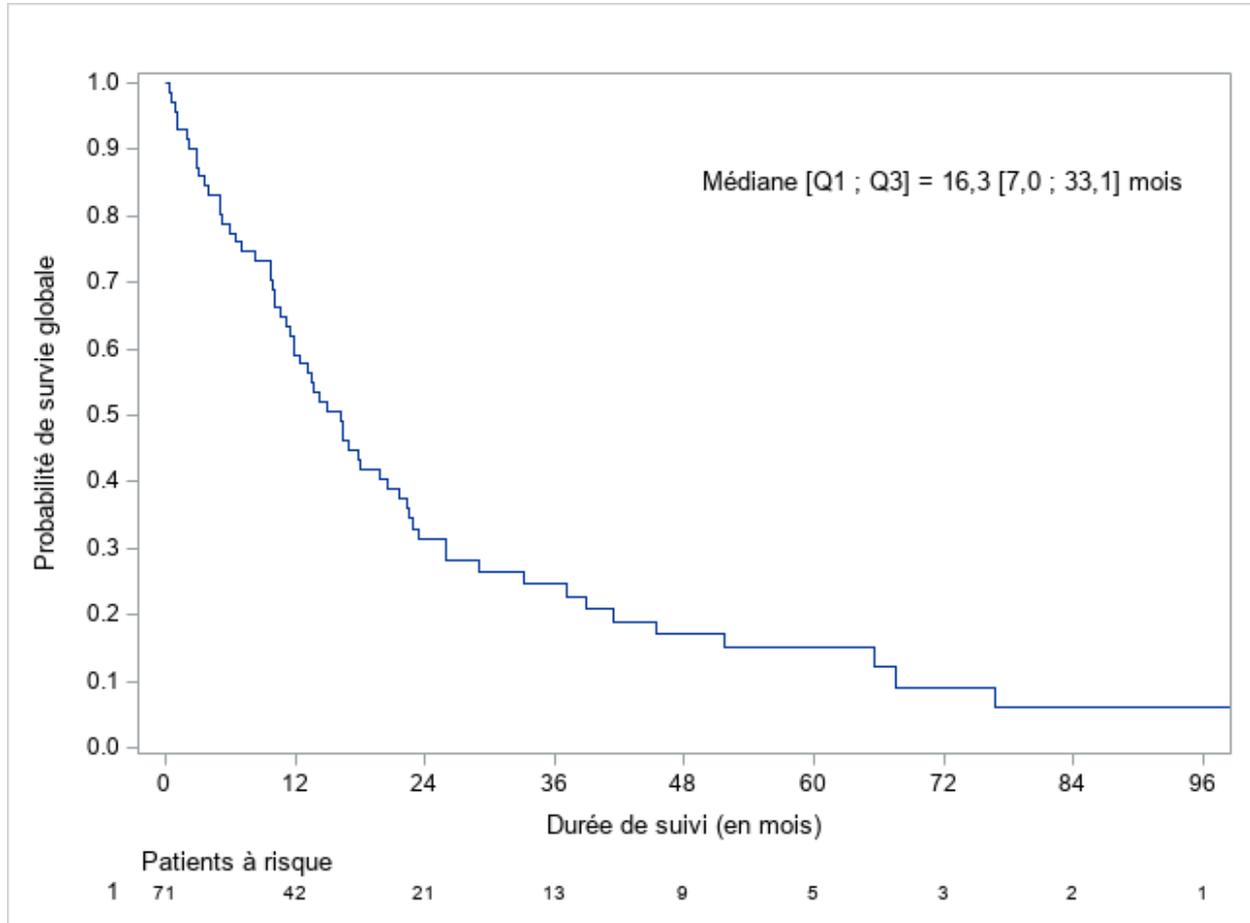


Figure 8 : Courbe de survie globale des patients métastatiques

3.2.2 Étude des facteurs pronostiques potentiels sur la survie globale

Par ailleurs, différents facteurs pronostiques potentiels ont été étudiés afin de connaître leur impact sur la survie globale des patients métastatiques.

3.2.2.1 Localisation des variants

Sous réserve du faible nombre de patients ayant une mutation dans l' α Chélix et dans la far loop, on ne retrouve pas de différence significative sur la survie globale entre les différentes localisations des variants (Tableau 3).

Tableau 3 : Médiane de survie globale selon la localisation du variant

Localisation du variant	N (nombre de patients)	Médiane de survie [IC 95%]	[Q1 ; Q3]	P= 0,99
<i>αChélix.</i>	4	14,3 mois [8,3 ;20,3]	[11,9 ; 18]	
<i>Near Loop</i>	59	13,7 mois [9,3 ;18,1]	[7 ; 26,7]	
<i>Far Loop</i>	6	10 mois [0,3 ;19,7]	[8,4 ; 26,1]	

3.2.2.2 Statut tabagique

Concernant le statut tabagique, on retrouve une différence significative avec une survie globale plus faible pour les patients poursuivant un tabagisme actif (Tableau 4 et Figure 9)

Tableau 4 : Médiane de survie globale selon le statut tabagique

Statut tabagique	N (nombre de patients)	Médiane de survie [IC 95%]	[Q1 ; Q3]	P=0,04
Pas de tabac	36	13,7 mois [7,8 ;19,6]	[6 ; 26,1]	
Tabac sevré	22	16,6 mois [7,1 ;26,1]	[12 ; 45,7]	
Tabac actif	9	9,8 mois [9,6 ;10,1]	[8,4 ; 26,7]	

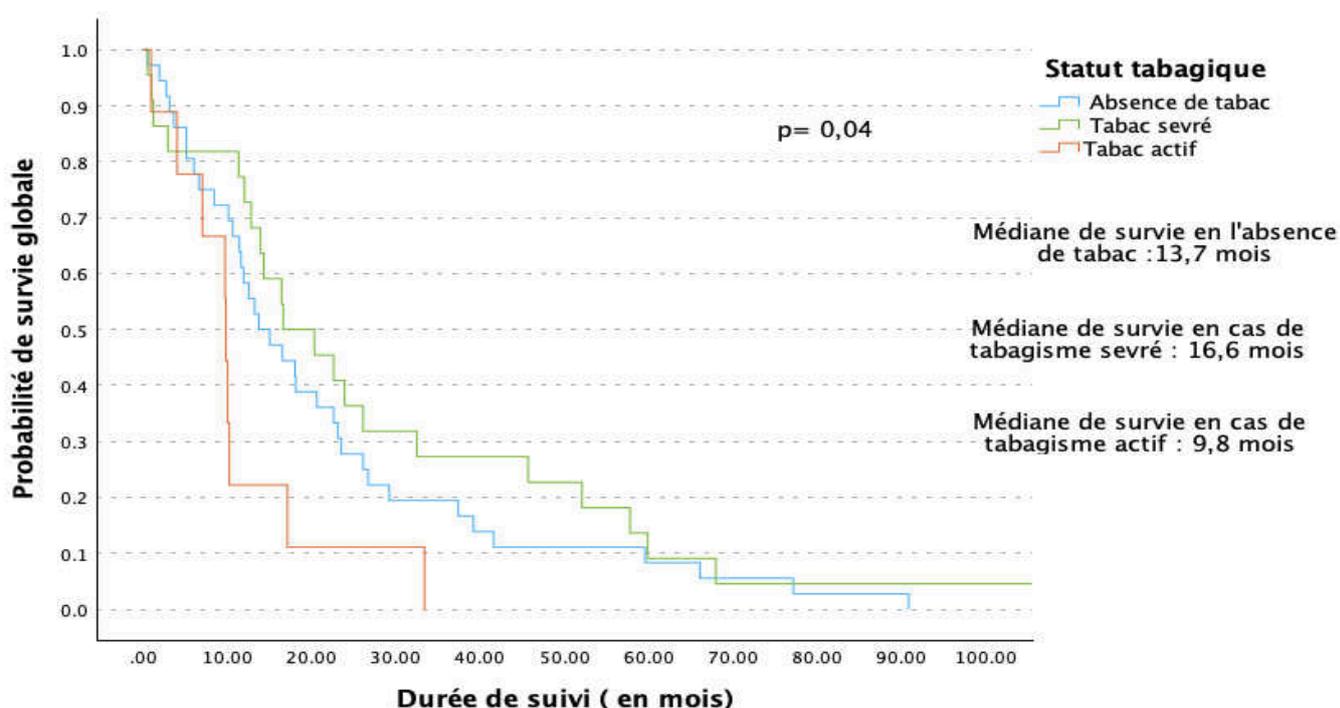


Figure 9 : Courbe de survie globale selon le statut tabagique

3.2.2.3 Présence de métastases cérébrales au diagnostic de la maladie métastatique

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les patients présentant ou non des métastases cérébrales au diagnostic de la maladie métastatique (Tableau 5 et Figure 10).

Tableau 5 : Médiane de survie globale selon la présence de métastases cérébrales au diagnostic de la maladie métastatique

Métastases cérébrales au diagnostic métastatique	N (nombre de patients)	Médiane de survie [IC 95%]	[Q1 ; Q3]	P = 0,43
Absence	49	16,5 mois [11,3 ; 21,7]	[11,3 ; 26,1]	
Présence	21	10,2 mois [9 ; 11,4]	[2,9 ; 26,1]	

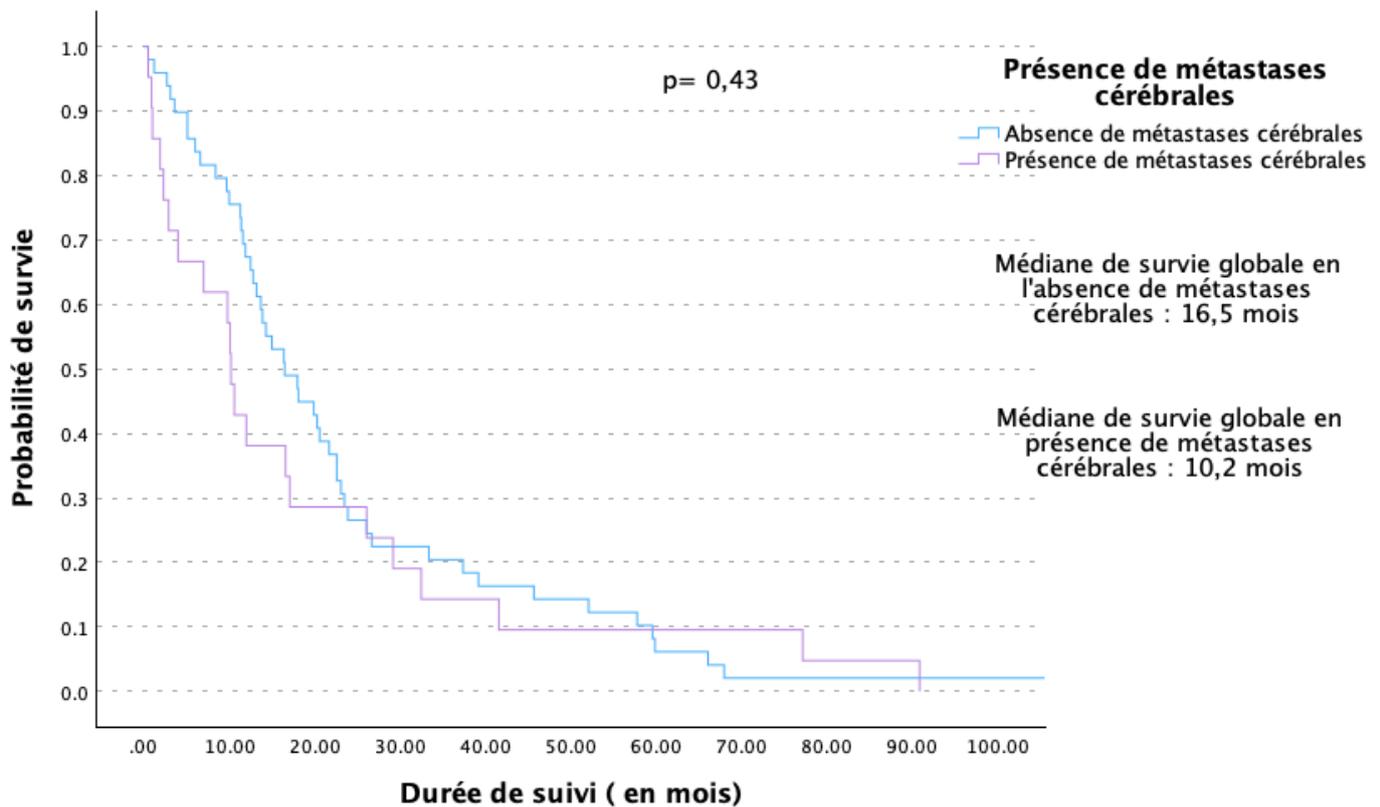


Figure 10 : Courbe de survie globale selon la présence de métastases cérébrales au diagnostic de la maladie métastatique

3.2.2.4 Présence d'une mutation TP53

Il n'y a pas de différence statistique en termes de survie globale selon le statut de TP53 (Tableau 6 et Figure 11).

Tableau 6 : Médiane de survie globale selon la présence d'une mutation TP53

Mutation TP53	N (nombre de patients)	Médiane de survie [IC 95%]	[Q1 ; Q3]	P=0,49
Présence	33	18 mois [13,61 ; 22,4]	[11,3 ;23,9]	
Absence	24	11,4 mois [8,8 ;14]	[3,6 ;17,1]	

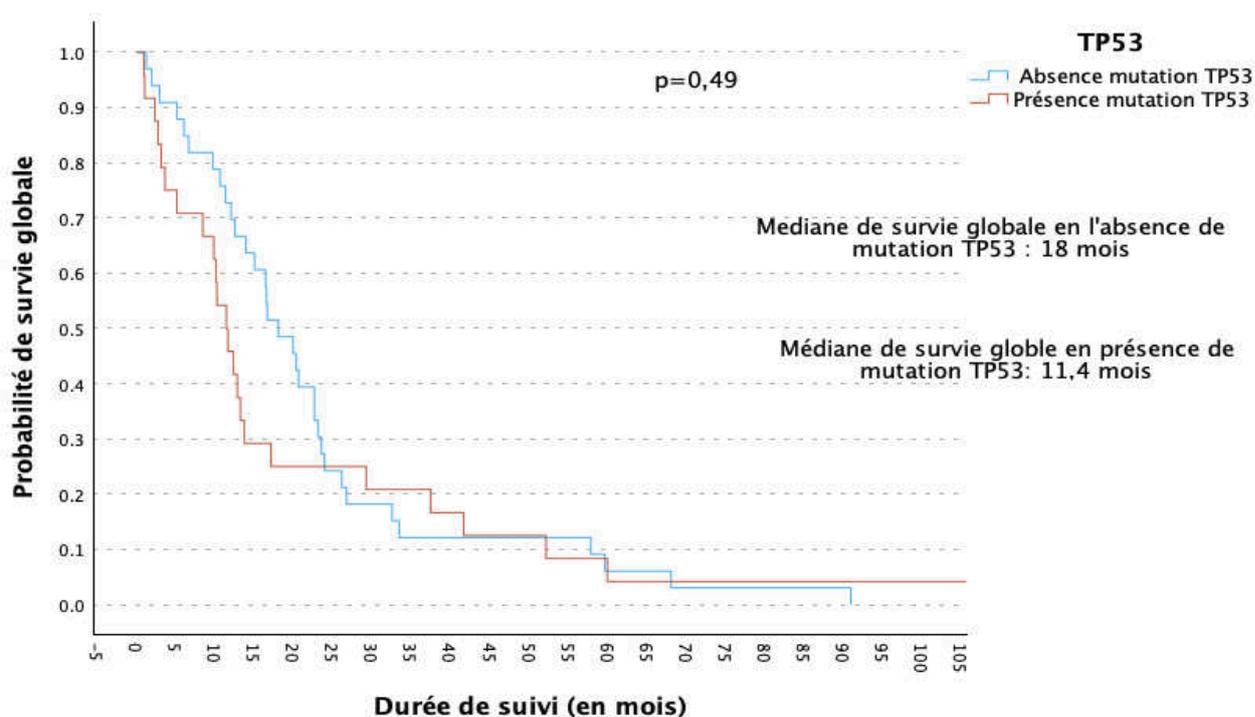


Figure 11 : Courbe de survie globale selon la présence d'une mutation TP53

3.2.3 Survie globale selon la date de diagnostic

Par ailleurs, les patients ont été regroupés en plusieurs catégories selon leur date de diagnostic. L'objectif est d'évaluer l'amélioration de la survie globale de ces patients dans le temps et d'observer une éventuelle influence de la mise sur le marché de nouvelles molécules. Le premier groupe comprend les patients diagnostiqués entre 2011 et 2014 soit 16 patients. La médiane de survie globale est de 12,3 mois dans ce groupe. Les patients diagnostiqués entre 2015 et 2018 (25 patients) avaient une médiane de survie globale de 16,1 mois et les patients diagnostiqués entre 2019 et 2022 (29 patients) 20,2 mois (Figure 12).

Ces patients ont été regroupés de manière à évaluer un éventuel impact de l'arrivée de l'immunothérapie en 2015-2016 et des inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20 en 2020.

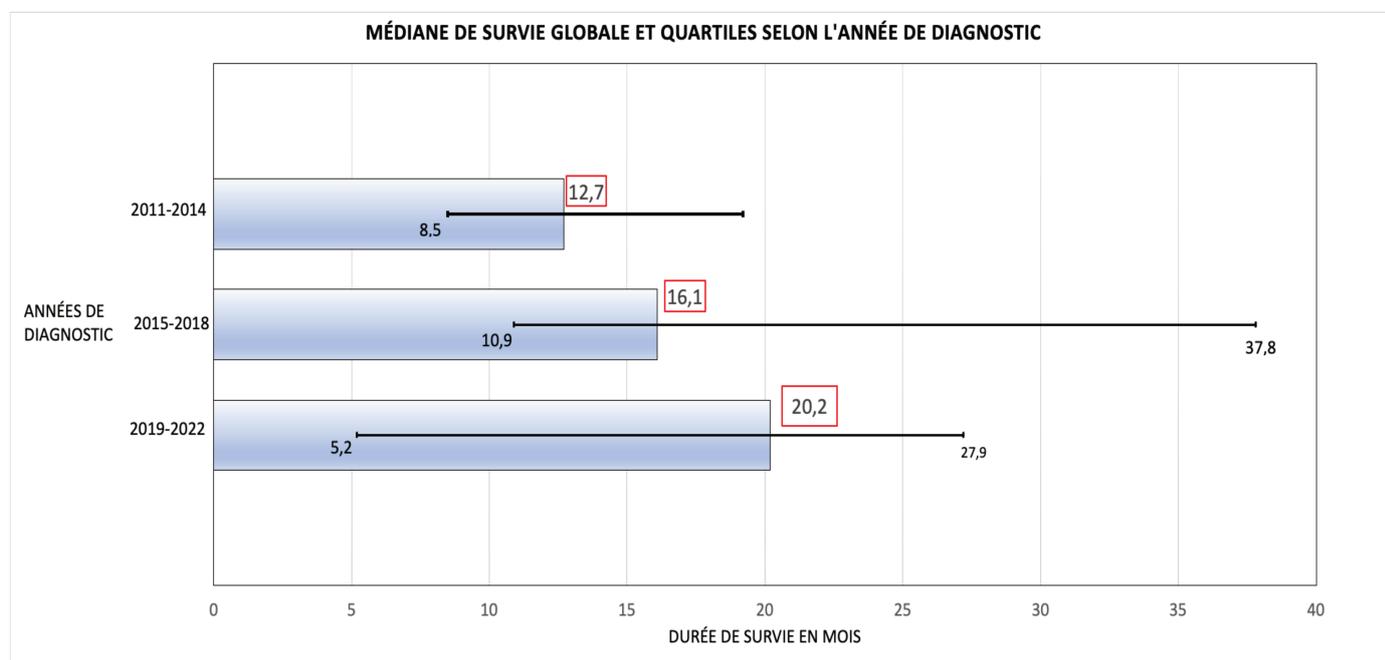


Figure 12 : Médiane de survie globale, premier et troisième quartile selon les années de diagnostic

4 Analyse des traitements reçus par les patients métastatiques

Une première distinction a été faite entre les traitements utilisés en première ligne métastatique ou bien utilisés à partir de la deuxième ligne et les lignes ultérieures. Secondairement, les différents traitements ont été regroupés selon plusieurs catégories.

Concernant les traitements de première ligne, seulement 2 patients ont reçu une chimiothérapie autre que des sels de platine. En raison de ce faible effectif, ils ont donc été regroupés avec les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie à base de sels de platine (34 patients). Il en est de même pour les patients traités par chimio-immunothérapie (seulement 3 patients). Ces derniers ont été regroupés avec les patients ayant reçu un traitement par immunothérapie seule. Enfin une dernière catégorie comporte les patients ayant été traités par TKI EGFR. Aucun patient n'a reçu d'inhibiteurs spécifiques des exon 20 en première ligne.

A partir de la seconde ligne, on distingue parmi les chimiothérapies le groupe des sels de platine des autres chimiothérapies. Les traitements par chimio-immunothérapie et immunothérapie seule ont été de nouveau regroupés devant le faible effectif de chacun des sous-groupes. On retrouve également le groupe des TKI EGFR et des inhibiteurs des exons 20 comportant le mobocertinib et l'amivantamab.

4.1 Taux de réponse et survie sans progression

Tableau 7 : Taux de réponse et médiane de survie sans progression des différents traitements de première ligne métastatique

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE				
Type de traitement	N (nombre de patients)	Taux de meilleure réponse	Médiane de survie sans progression [IC 95%]	[Q1 ; Q3]
Chimiothérapie	36	47%	7 mois [5 ;9,4]	[4 ;12,1]
Chimio-immuno/Immunothérapie	6	57%	12 mois [1,6 ; NA]	[3,7 ; NA]
TKI EGFR	9	29%	5,6 mois [0,4 ;16,5]	[2,2 ;8,4]

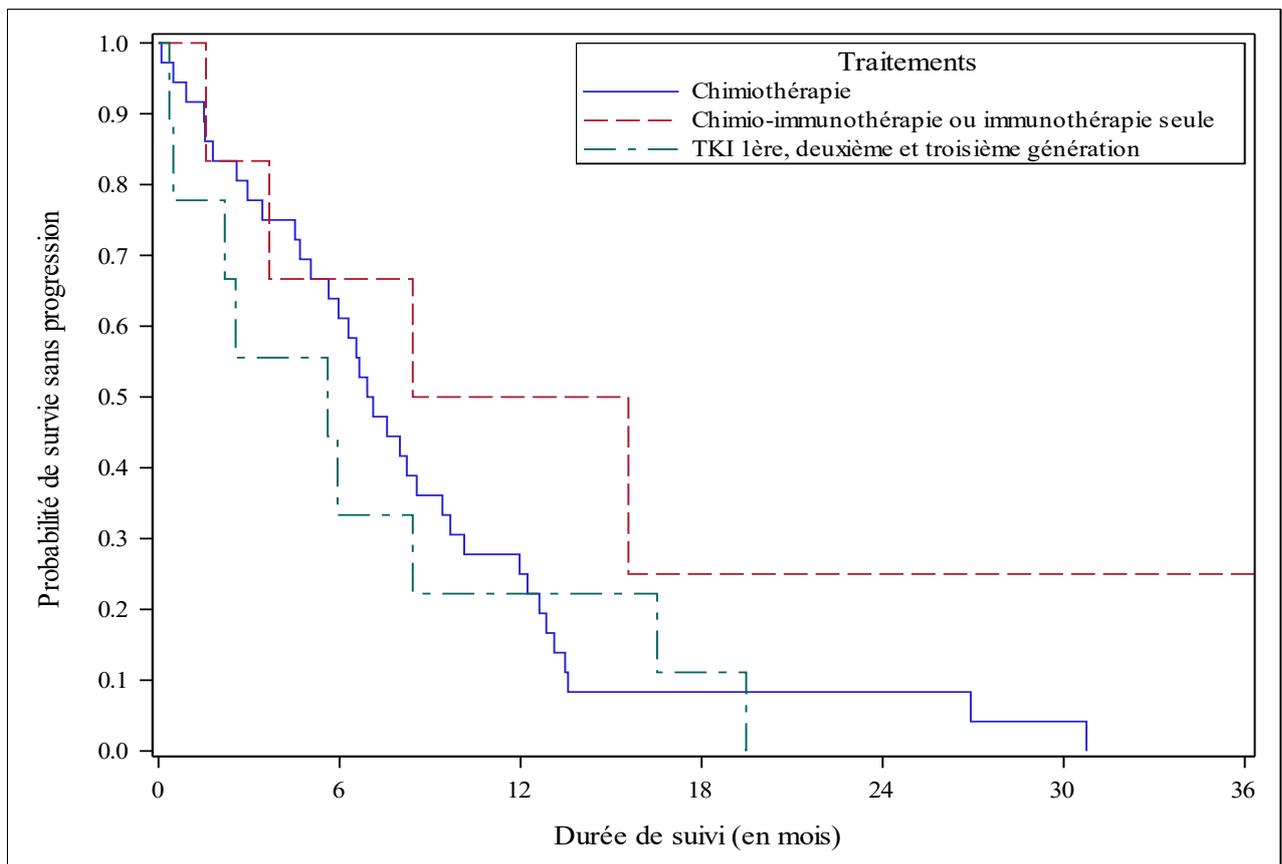


Figure 13 : Courbes de survie sans progression selon les différents traitements reçus en première ligne métastatique

Tableau 8 : Taux de réponse et médiane de survie sans progression des différents traitements à partir de la seconde ligne métastatique

TRAITEMENTS À PARTIR DE LA DEUXIÈME LIGNE MÉTASTATIQUE				
Type de traitement	N (nombre de patients)	Taux de meilleure réponse	Médiane de survie sans progression [IC 95%]	[Q1 ; Q3]
Chimiothérapie sels de platine	7	33%	5,1 mois [2,2 ;7,9]	[3,8 ;7,9]
Chimio-immuno/Immunothérapie	14	17%	5,5 [2,8 ;7,6]	[2,9 ;7,6]
Chimiothérapie autre	22	22%	3 [2,5 ;5,9]	[2,5 ;6,7]
TKI EGFR	19	23%	2,5 [1 ;5]	[1 ;5,9]
Inhibiteurs exon 20	13	29%	2,6 [1,5 ;3,9]	[1,6 ;3,9]

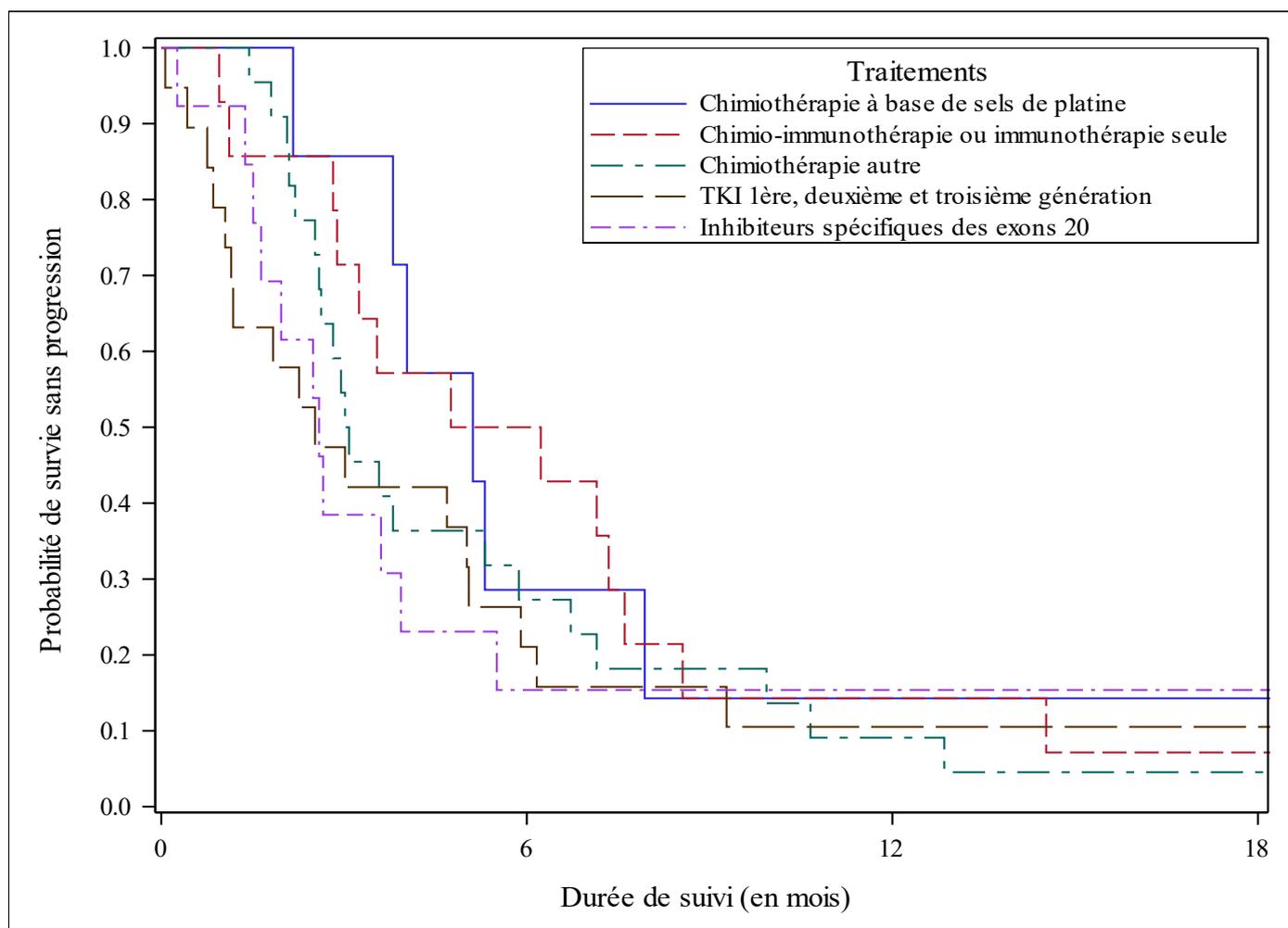


Figure 14 : Courbes de survie sans progression des différents traitements reçus à partir de la deuxième ligne métastatique

4.2 Synthèse des différents traitements reçus selon le nombre de lignes

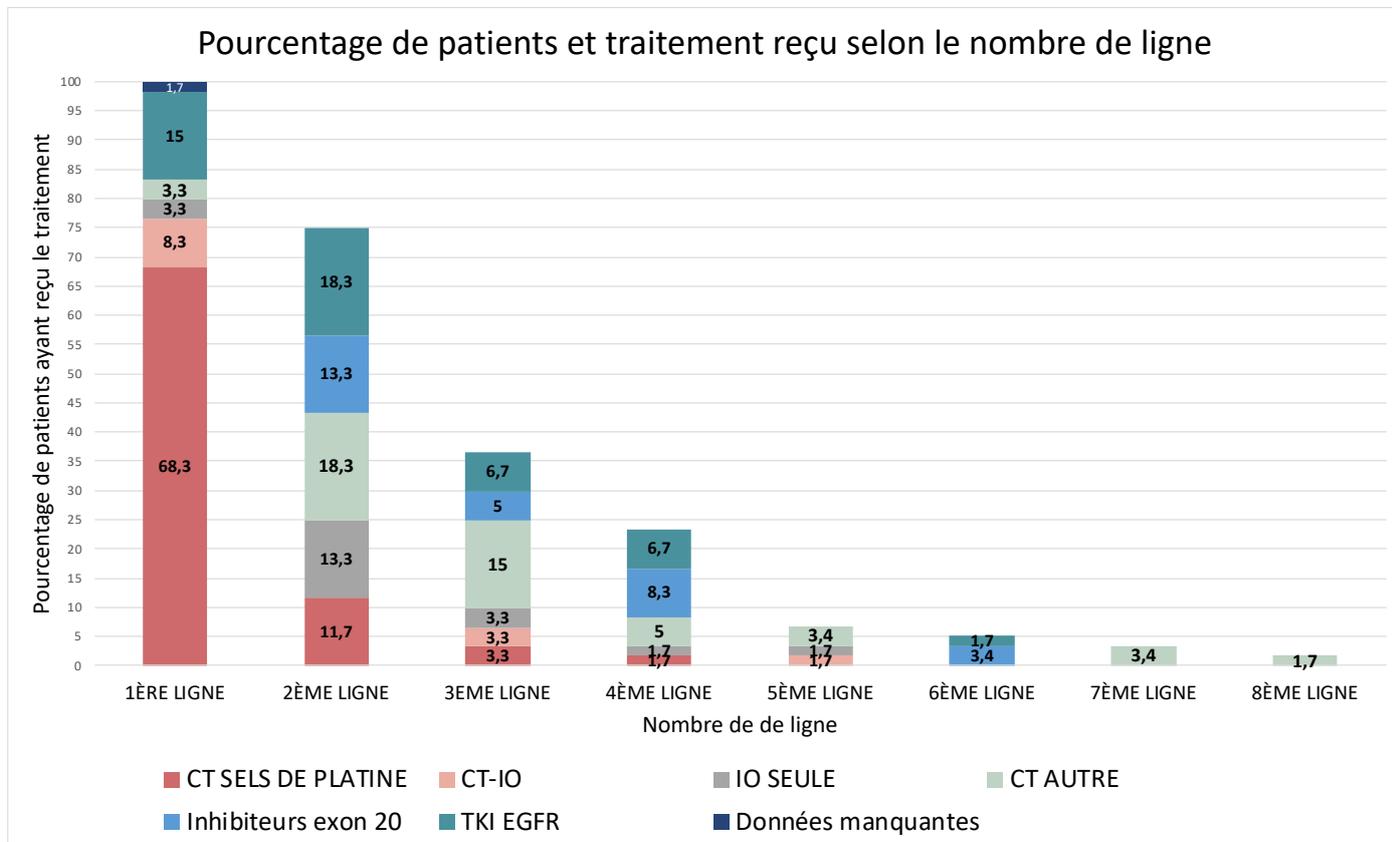


Figure 15 : Pourcentage de patients et traitement reçu selon le nombre de ligne

Le traitement reçu en première ligne est majoritairement une chimiothérapie à base de sels de platine. Seul un faible pourcentage de patients a bénéficié d'une chimio-immunothérapie en première ligne (8,3%). Les TKI EGFR représentent le second traitement le plus fréquemment utilisé en première ligne (15%). Cela était régulièrement le cas chez les patients inclus dans les premières années du recueil (entre 2011-2015). L'immunothérapie seule est quant à elle utilisée plus majoritairement en seconde ligne. Pour ce qui est des inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20, environ 50% des patients ont reçu ce traitement en seconde ligne, les autres patients ont bénéficié de ces traitements en 3^{ème} ligne, 4^{ème} et 6^{ème} ligne.

Seul un peu plus d'un tiers des patients (36,6%) bénéficie d'une troisième ligne de traitement. Cela est sans compter les patients vivants et toujours en première ou seconde ligne (17,2% et 8,6% respectivement pour chaque ligne).

5 Inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20

5.1 Efficacité des inhibiteurs spécifiques

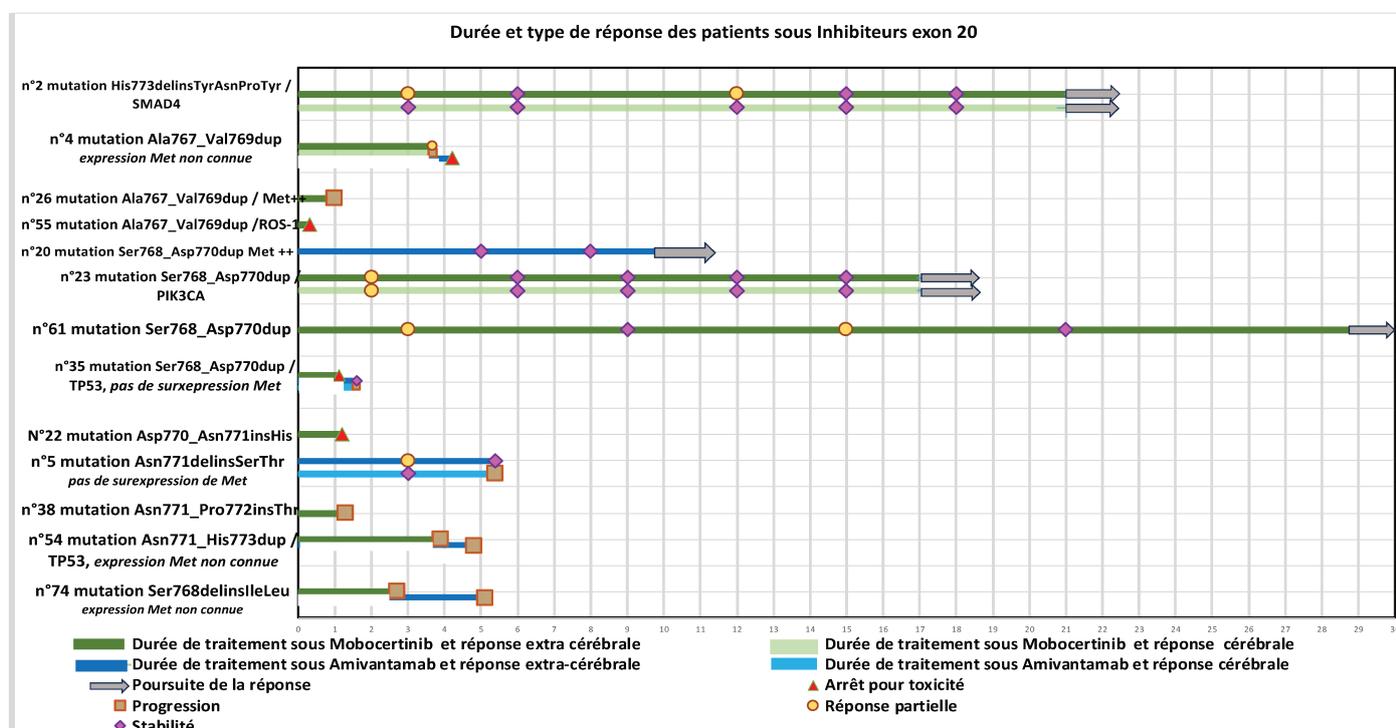


Figure 16 : Durée et type de réponse des patients sous inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20

13 patients ont bénéficié d'un traitement par inhibiteur spécifique des insertions dans l'exon 20 : 7 patients ont reçu uniquement du mobocertinib, 2 patients uniquement de l'amivantamab et 4 patients ont reçu les deux inhibiteurs.

5.1.1 Mobocertinib

11 patients ont bénéficié d'un traitement par mobocertinib avec un taux de meilleure réponse de 36 %. Sur les 11 patients sous mobocertinib, 6 présentaient des métastases cérébrales. Chez ces patients et lorsque la réponse cérébrale était évaluable, le taux de réponse est de 33% (une progression, une stabilité et une réponse partielle). Chez 3 patients, la réponse n'a pas été évaluée en raison d'un arrêt précoce du traitement pour toxicité.

5.1.2 Amivantamab

Sur les 6 patients ayant reçu un traitement par amivantamab, le taux de meilleure réponse est de 20%. Le traitement a dû être arrêté après la première cure chez un patient, celui-ci n'est pas été pris en compte dans le taux de réponse car non évaluable.

4 patients présentaient des métastases cérébrales au début du traitement par amivantamab. Les métastases sont stables chez 1 patient, en progression chez un autre et non évaluable chez 2 autres en raison d'un arrêt précoce du traitement et du décès rapide des patients.

5.2 Tolérance des traitements

5.2.1 Mobocertinib

Le mobocertinib à la posologie de 160mg par jour présente un profil toxicité qui est commun aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Sur les 11 patients, le traitement a dû être suspendu chez 5 d'entre eux (45,5%) en raison d'une toxicité. La cause principale de suspension du traitement était des diarrhées de grade 3 chez 2 patients. Par ailleurs, une patiente avait présenté une cytolyse de grade 3, une autre patiente une toxicité rénale de grade 3 et enfin un patient a présenté une toxicité cutanée de grade 3. La reprise du traitement s'est effectuée chez l'ensemble de ces patients avec des réductions de posologie. Un patient a bénéficié de réduction de posologie sans nécessité de suspendre le traitement.

Le traitement a dû être arrêté de manière définitive chez 4 patients. 3 d'entre eux souffraient de diarrhées de grade 3 malgré la réduction de la posologie. Une patiente a présenté des lésions de pneumopathie interstitielle d'étiologie indéterminée 9 jours après l'introduction du mobocertinib motivant son arrêt.

Sur le plan biologique, on décrit quelques cas d'hématotoxicité avec des neutropénies et des lymphopénies de grade 1. Sur le plan rénal une patiente a présenté une insuffisance rénale de grade 1 à l'introduction du traitement, résolutive après adaptation des traitements. Une seconde patiente a également présenté une insuffisance rénale de grade 3 possiblement en lien avec des épisodes de diarrhées. Un épisode de cytolyse de grade 3 a été décrit.

Au niveau clinique, les effets indésirables les plus fréquemment constatés sont digestifs avec des diarrhées nécessitant l'adaptation de posologie voire l'arrêt définitif du traitement. On retrouve également des nausées et vomissements de grade 1 à 2. Par ailleurs, il existe également une toxicité cutané-muqueuse moins fréquente.

Tableau 9 : Évènements indésirables liés au mobocertinib

EVENEMENT	Mobocertinib (11 patients)			
	Nombre de patients présentant la toxicité (%)			
	Absence	Grade 1-2	Grade >= 3	Données manquantes
Asthénie /Anorexie	2 (18,2)	8 (72,7)	0 (0)	1 (9,1)
Toxicité hématologique	7 (63,6)	3 (27,3)	0 (0)	1 (9,1)
Toxicité rénale	8 (72,7)	1(9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)
Toxicité hépatique	9 (81,8)	0 (0)	1 (9,1)	1 (9,1)
Diarrhées	0 (0)	7 (63,6)	3 (27,3)	1 (9,1)
Nausées	4 (36,4)	6 (54,5)	0 (0)	1 (9,1)
Vomissements	7 (63,6)	3 (27,3)	0 (0)	1 (9,1)
Rash cutané	3 (27,3)	6 (54,5)	1 (9,1)	1 (9,1)
Stomatite	9 (81,8)	1 (9,1)	0 (0)	1 (9,1)
Xérose cutanée	7 (63,6)	3 (27,3)	0 (0)	1 (9,1)

5.2.2 Amivantamab

Sur les 6 patients ayant reçu le traitement par amivantamab, 2 ont présenté une réaction de grade 3 à la première injection. Ces deux réactions ont eu lieu lors de la première utilisation de l'amivantamab par l'équipe soignante dans chaque centre. Un patient a présenté une progression cérébrale clinique empêchant la poursuite du traitement après la première injection. Un second patient présentait un état général trop altéré après la réaction à la première injection ne permettant pas de poursuivre le traitement.

La toxicité semble limitée sur le plan biologique. On retrouve une hyperéosinophilie de grade 1, une hypokaliémie de grade 2 et une cytolyse de grade 1.

Sur le plan clinique, la plus grande majorité des toxicités sont cutané-muqueuses avec une xérose cutanée, des paronychies ou perionyxis et des stomatites. Un patient présente une neuropathie des membres supérieurs de grade 1 (Tableau 10).

Tableau 10 : Évènements indésirables liés à l'amivantamab

EVENEMENT	Amivantamab (4 patients) * deux patients n'ayant bénéficié que d'une seule injection n'ont pas été comptabilisés		
	<i>Nombre de patients présentant la toxicité (%)</i>		
	Absence	Grade 1-2	Grade >= 3
Asthénie/Anorexie	0 (0)	4 (100)	0 (0)
Toxicité hématologique et ionique	2 (50)	2 (50)	0 (0)
Toxicité hépatique	3 (75)	1 (25)	0 (0)
Diarrhées	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Rash Cutané	2 (50)	2 (50)	0 (0)
Stomatite	2 (50)	2 (50)	0 (0)
Xérose cutanée	1 (25)	3 (75)	0 (0)
Paronychie	2 (50)	2 (50)	0
Neuropathie	3 (75)	1 (0)	0 (0)
<i>Infusion Related Reaction</i>			2/6 (33)

Discussion

1 Résultats principaux

Cette étude de vie réelle chez les patients diagnostiqués avec une insertion dans l'exon 20 d'EGFR a permis de décrire la population des Hauts-de-France porteuse de cette mutation. Il s'agit de patients à prédominance féminine, non tabagiques ou avec un tabagisme sévère, diagnostiqués en moyenne vers l'âge de 66 ans en très grande majorité d'emblée métastatiques. Les sites de métastases les plus fréquemment retrouvés sont les ganglions, le poumon et l'os. La médiane de survie globale des patients métastatiques est de 16,3 mois. 80,5% des patients sont porteurs d'un variant situé dans la *near loop*, c'est-à-dire entre les acides aminés 767 et 772 de l'exon 20. Les variants les plus fréquemment retrouvés sont Ala767_Val769dup, Ser768_Asp770dup et Asn 771_His773dup. Ces insertions dans l'exon 20 sont mutuellement exclusives des autres mutations ciblables dans le cancer du poumon tels que KRAS ou BRAF ainsi que les réarrangements ALK et ROS-1. La co-mutation la plus fréquemment retrouvée est la mutation de TP53.

2 Discussion des caractéristiques cliniques des patients

2.1 Discussion des caractéristiques épidémiologiques

Les données retrouvées dans notre étude corroborent celles d'autres études bien que celles-ci aient été réalisées pour la plupart en Asie ou en Amérique. Les études menées sur les patients européens sont moins nombreuses dans la littérature. Une des plus grandes bases de données européennes dont nous disposons est le registre européen EXOTIC qui regroupe 175 patients avec une mutation dans l'exon 20 de 33 pays européens différents. Les caractéristiques de ces patients sont similaires à celles de notre étude. On constate une prédominance pour le sexe féminin, chez des patients non-fumeurs ou bien sévères et diagnostiqués à l'âge de 64 ans [58]. D'autres études européennes ont également été réalisées mais sur des échantillons plus faibles. En France, l'étude multicentrique menée par l'IFCT entre 2008 et 2011 sur les mutations rares d'EGFR comportait 38 patients avec une insertion dans l'exon 20 dont les caractéristiques cliniques ne diffèrent pas de notre étude [22]. On retrouve également quelques études rétrospectives néerlandaises réalisées respectivement sur 21 et 22 patients qui confortent les informations de notre étude [59,60].

Les études menées sur des échantillons plus importants sont majoritairement réalisées en Asie, en Amérique ou chez des patients hispaniques. La base de données américaine *Flatiron Health* est une base de données nationale américaine dont les informations sont issues des dossiers médicaux de patients de plus de 280 cliniques oncologiques. Les résultats issus de ce registre retrouvent 181 patients avec une insertion dans l'exon 20, dont 60% étaient caucasiens. Les caractéristiques des patients étaient similaires à celles de notre étude à savoir une prédominance de femme (61,3% dans le registre) diagnostiqués à 66 ans, avec un diagnostic d'adénocarcinome, bien que l'antécédent de tabac aient été plus fréquent chez les patients de ce registre[5]. Les données d'études rétrospectives chinoises réalisées sur

165 patients retrouvent des caractéristiques similaires hormis une prédominance plus importante de patients non-fumeurs (75%) [27].

2.2 Discussion des localisations métastatiques

Par ailleurs, les sites métastatiques les plus fréquemment retrouvés dans notre étude sont localisés au niveau thoracique (ganglionnaire, pulmonaire et à moindre prédominance pleurale) ainsi qu'au niveau osseux. La fréquence des métastases cérébrales est quant à elle aux environs de 30% (21 patients). Ces données concernent les patients qui ont bénéficié d'une imagerie cérébrale au diagnostic de la maladie métastatique. Le nombre de patients n'ayant pas eu d'imagerie cérébrale n'a pas été recensé. Néanmoins, la réalisation *a minima* d'un scanner cérébral était de pratique courante lors du bilan d'extension. Ces données sont en accord avec les informations retrouvées dans le registre européen EXOTIC cité ci-dessus. Dans ce registre, les métastases osseuses étaient présentes chez 47,5% des patients et les métastases pulmonaires et cérébrales chez 44% et 32% des patients inclus respectivement [58].

3 Discussion des facteurs pronostiques

3.1 Discussion du statut tabagique

Dans notre étude, le statut tabagique est le seul facteur pour lequel une différence significative en survie globale a été retrouvée. Néanmoins, une des limites de notre étude est l'absence de données complémentaires chez les patients tabagiques sevrés. En effet, les informations concernant le nombre de paquets-années ou la durée de sevrage par rapport à la date du diagnostic n'ont pas été recueillies.

L'impact du statut tabagique sur la réponse aux différents traitements est l'objet de questionnements récurrents avec des données parfois contradictoires. Une méta-analyse comportant 7 essais et regroupant au total 1 343 patients mutés EGFR majoritairement asiatiques étudiait l'impact du statut tabagique sur la réponse à l'association anti-angiogénique/TKI EGFR. Dans cette méta-analyse, on retrouvait un meilleur bénéfice de cette association de molécules sur la PFS et la survie globale pour les fumeurs en comparaison aux patients non-fumeurs [61]. Une des hypothèses émises par l'équipe est l'amélioration de la survie avec le traitement antiangiogénique chez des patients mutés TP53. Or cette mutation est connue pour être induite par le tabac et donc plus fréquente chez les patients tabagiques. Par ailleurs, une méta-analyse chinoise a recherché l'influence du statut tabagique sur la PFS des patients mutés ALK ou EGFR recevant des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie *versus* de la chimiothérapie. Au total, 20 études ont été incluses. Les patients non-fumeurs et les patients fumeurs avaient un bénéfice similaire des TKI EGFR en comparaison à la chimiothérapie [62]. Enfin, une méta-analyse japonaise s'intéressait au rôle du statut tabagique sur la PFS des patients mutés EGFR traités par TKI *versus* doublet de sels de platine. La réponse des patients aux TKI était supérieure en comparaison à la chimiothérapie peu importait le statut tabagique. Néanmoins le bénéfice en termes de PFS était supérieur chez les patients non-fumeurs [63].

3.2 Discussion du pronostic des métastases cérébrales

Bien qu'aucune différence statistiquement significative sur la survie globale n'ait été observée entre les patients avec ou sans métastases cérébrales, l'impact péjoratif de ces localisations métastatiques est bien connu [64]. L'apparition ou la présence de métastases cérébrales a une influence défavorable sur le pronostic, notamment en lien avec la gravité de leur caractère symptomatique. Par ailleurs, la grande majorité des traitements possèdent une faible diffusion au niveau cérébral limitant le contrôle de la maladie à ce niveau. De plus, la plupart des patients avec métastases cérébrales non contrôlées sont exclus des essais cliniques entraînant une perte de chance. Il est probable que cette étude a manqué de puissance pour montrer une différence de survie entre ces deux sous-types de population.

3.3 Discussion sur l'influence de la mutation TP53

Notre étude semble également suggérer un impact négatif de TP53 sur la survie globale (Figure 11) bien qu'aucune différence significative statistique n'ait été retrouvée. Comme expliqué précédemment, cela est possiblement lié à un nombre restreint de patients. L'impact de cette mutation a été étudié chez les patients mutés EGFR traités par TKI toutes mutations confondues. Une méta-analyse comportant 29 études retrouvait une différence significative en termes de survie globale et de PFS en défaveur des patients mutés EGFR+/TP53+ (HR 1,72 pour la PFS et 1,95 pour la survie globale) [65].

4 Fréquence des insertions dans l'exon 20

Les résultats épidémiologiques de cette étude sont comparables à ceux retrouvés par l'IFCT entre 2008 et 2011 qui s'intéressait à la fréquence des mutations rares d'EGFR en France. Dans les Hauts-de-France, les patients avec une insertion dans l'exon 20 d'EGFR représentent 5,6% des patients avec mutation EGFR depuis 2017 versus 4% dans le groupe de l'IFCT. Cette étude de l'IFCT est incluse au sein d'une méta-analyse de 40 études européennes qui visait à déterminer la fréquence de ces mutations. Dans cette méta-analyse, ces patients représentaient 6,1% des patients mutés EGFR et 0,7% des patients avec diagnostic de CBNPC [66].

Ce pourcentage de patients semble plus faible que dans d'autres études où ces mutations représentent plutôt 10% des patients mutés EGFR [16,21].

Cette différence de fréquence pourrait être liée à des différences en termes d'ethnie, la majorité des études ayant été réalisées sur des populations américaines, hispaniques ou chinoises. Or, on sait que certaines mutations prédominent dans des populations données. C'est le cas notamment de la mutation L858R et des délétions dans l'exon 19 qui sont plus fréquemment répandues au sein de la population asiatique. Néanmoins, cette donnée est discutable pour les insertions dans l'exon 20. Les taux de patients mutés calculés sur un échantillon de population conséquent ne montraient pas de différence entre les différentes ethnies (83 000 patients atteints d'un CBNPC métastatique au Japon, 272 000 en Europe et 155 000 en Amérique du Nord). On retrouvait un taux d'insertion dans l'exon 20 de 10% des patients avec mutation EGFR et 2% de l'ensemble des patients avec CBNPC[67].

Dans notre étude, la recherche des variants s'effectue par séquençage haut débit depuis 2016. Comme indiqué dans le chapitre Design de l'étude et participants, avant cette date, les mutations étaient recherchées par PCR ou SNaPshot (approches ciblées). L'utilisation du panel NGS a permis une recherche systématique de tous les variants. Les insertions dans l'exon 20 sont des mutations rares dont il existe de nombreux variants. Certaines études suggèrent que la recherche des mutations par PCR seule pourrait sous-estimer la fréquence des mutations. Pour exemple, parmi l'ensemble des patients diagnostiqués par NGS, seuls 50% étaient retrouvés par la technique PCR au sein de la base de données *FoundationInsights* [68].

Par ailleurs, l'utilisation systématique du séquençage haut débit permet la recherche des co-mutations existantes. On retrouve une co-mutation principale dans notre étude à savoir TP53. Cette co-mutation est la plus fréquemment retrouvée chez les patients porteurs d'une insertion dans l'exon 20 [20]. Comme indiqué dans le chapitre 3.3, la présence de ces mutations semble être associée à un pronostic plus péjoratif chez ces patients.

5 Discussion des différentes séquences de traitement reçues

La Figure 15 montre que le traitement le plus fréquemment utilisé en première ligne métastatique chez ces patients est la chimiothérapie à base de sels de platine. Ce diagramme permet de souligner également la diversité des molécules utilisées à partir de la seconde ligne et l'absence de consensus. Cela peut être influencé par les évolutions thérapeutiques avec l'arrivée de l'immunothérapie et récemment des inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20. S'agissant de mutations rares, les données de vie réelle concernant l'efficacité et la tolérance de ces traitements ne sont pas nombreuses.

Par ailleurs, on peut noter aussi la place bien plus faible de l'immunothérapie chez ces patients en comparaison aux patients non mutés en lien avec une plus faible efficacité des ICI chez les patients avec une insertion dans l'exon 20. Depuis l'arrivée de la chimio-immunothérapie, seuls 4 patients en ont bénéficié en première ligne de traitement, la chimiothérapie seule étant privilégiée. 8 patients au total ont reçu ce type de traitement.

Les données issues d'autres études de vie réelle montrent également cette utilisation de divers traitements en particulier à partir de la seconde ligne.

Une étude rétrospective américaine comprenant 129 patients avec une insertion dans l'exon 20 et traités entre 2011 et 2020 montrait que les traitements majoritairement utilisés en première ligne étaient les TKI EGFR (37 patients, 28,7%) et la chimiothérapie à base de doublet de sels de platine (40 patients, 31%). Lorsque l'on s'intéresse aux traitements reçus en seconde ligne dans cette étude américaine, les traitements sont variés : TKI 17,5%, IO seule 28,1%, chimiothérapie autre 11,4%, doublet de sels de platine 11,4% [48].

Une étude chinoise réalisée sur 165 patients avec une insertion dans l'exon 20 retraçait également les différentes séquences thérapeutiques utilisées. En première ligne, sur les 128 patients dont les données étaient disponibles, 105 patients (82%) ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et 23 patients des TKI EGFR. On retrouve une PFS supérieure pour les patients traités par chimiothérapie (6,4 mois

versus 2,9 mois pour les patients traités par TKI). En seconde ligne de traitement, les données étaient disponibles pour 53 patients. La majorité des patients (35) ont bénéficié d'une chimiothérapie de type taxanes ou pemetrexed seul et les 18 autres des TKI EGFR. On ne retrouve pas de différence significative entre les deux traitements en seconde ligne. A noter que les patients ayant bénéficié d'ICI ont été exclus de cette étude [27].

On peut également souligner que dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par poziotinib. Ce TKI bénéficiait d'un accès compassionnel en France depuis août 2021. Néanmoins, les données retrouvent une toxicité importante limitant l'utilisation du traitement. L'étude ZENITH 20 consistait en une étude de phase II qui évaluait l'efficacité et la sécurité du TKI. Cette étude retrouvait une toxicité de grade 3 chez 79% des patients. Il s'agissait principalement des toxicités connues des TKI (rash cutané 48,9%, diarrhées 25,9% et stomatites 24,4%). Par ailleurs, le taux de toxicité de grade 4 était de 4,4%. Tout cela avec un taux de réponse modeste de 27,8% et une PFS médiane de 5,5 mois [69]. L'autorisation d'accès compassionnelle a été arrêtée par l'ANSM pour ce traitement en juillet 2023.

6 Discussion de l'efficacité des traitements et des recommandations actuelles

6.1 Traitements de première ligne

Le Tableau 7 et la Figure 13 ont pour objectif de montrer l'efficacité des différents traitements reçus en première ligne. On retrouve dans notre étude les informations déjà connues auparavant concernant la résistance des patients porteurs d'une insertion dans l'exon 20 aux traitements par TKI EGFR. On observe un taux de réponse plus faible des TKI avec une survie sans progression moins importante en comparaison à la chimiothérapie ou le groupe de l'immunothérapie. Bien que les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie autre que des sels de platine aient été regroupés avec ces derniers, leur proportion dans ce groupe est faible (2 patients sur 36) n'entraînant pas ou peu d'impact sur le taux de réponse ou la survie globale.

Notre étude retrouve les données concernant l'efficacité de la chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne de traitement. Cependant, il est intéressant de souligner que les patients ayant reçus de l'immunothérapie seule ou en association à la chimiothérapie semblent présenter une meilleure survie que les patients ayant bénéficié de la chimiothérapie à base de sels de platine. Néanmoins, cela est à nuancer en raison du faible nombre de patients.

La question de la place de l'immunothérapie seule ou en association à la chimiothérapie sera discutée dans la partie Arrivée et place actuelle de l'immunothérapie.

6.2 Traitements à partir de la deuxième ligne métastatique

Comme expliqué dans le paragraphe 5, les molécules et catégories de traitements utilisées à partir de la deuxième ligne sont bien plus variées. Lorsque l'on regarde l'efficacité des traitements par TKI EGFR, inhibiteurs des exons 20 et chimiothérapie autre que des sels de platine, aucune de ces trois catégories de traitement ne semble

se dégager en termes d'efficacité. Elles présentent un taux de réponse entre 22% et 29% et une survie sans progression entre 2,5 et 3 mois. Seule la chimiothérapie à base de sels de platine ou le groupe de l'immunothérapie semblent montrer une meilleure survie. Cependant, il est important de souligner que le traitement par sels de platine doit plutôt être considéré comme un traitement de première ligne.

6.3 Recommandations actuelles

Les recommandations actuelles privilégient un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine en première intention et l'inclusion dans un essai thérapeutique dès la première ligne si possible.

Dans notre étude, seuls 4 patients ont été inclus dans un essai de première ligne. Cela est à nuancer avec le peu d'études disponibles pour ces mutations rares. Les essais thérapeutiques évaluant les traitements de première ligne concernaient le mobocertinib avec l'étude Exclaim-2 et l'étude de l'ajout de l'amivantamab à la chimiothérapie à base de sels de platine avec l'essai Papillon. Par ailleurs, tous les patients ne sont pas incluables dans ces essais thérapeutiques. En effet parmi les critères d'inclusion et d'exclusion de ces deux études se trouvent des critères tels que l'existence de métastases cérébrales évolutives, l'antécédent de pneumopathie interstitielles, l'absence de contre-indication à la chimiothérapie par sels de platine-pemetrexed ou la nécessité de présenter des lésions mesurables (évaluation par critères RECIST 1.1). Par ailleurs, l'état général des patients doit être conservé afin qu'ils puissent être inclus dans les essais thérapeutiques. Ainsi on observe principalement depuis l'arrivée du mobocertinib et de l'amivantamab, l'utilisation d'une première ligne par chimiothérapie à base de sels de platine puis d'un inhibiteur spécifique des insertions dans l'exon 20.

7 Amélioration de la survie globale dans le temps

La Figure 12 montre une amélioration de la médiane de survie globale dans le temps. Les années ont été regroupées de manière à prendre en compte l'introduction de l'immunothérapie vers 2015-2016 puis les inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20 vers 2019-2020. Seul 1 patient dans le premier groupe a bénéficié d'un traitement par immunothérapie et 2 patients dans le second groupe ont eu un traitement par inhibiteur d'insertions dans l'exon 20. Néanmoins, il est important de souligner que ces patients ont été regroupés selon le seul critère de leur date de diagnostic et que les caractéristiques des patients n'ont pas été comparées. Ces données pourraient suggérer une amélioration de la survie des patients en lien avec le développement de nouvelles thérapeutiques et la place de ces nouveaux traitements dans les séquences thérapeutiques

7.1 Évolution dans le temps de l'utilisation des TKI EGFR dans les séquences thérapeutiques

Cette catégorie de traitement était surtout utilisée en première ligne au début des années 2010 lorsque les données sur les insertions dans l'exon 20 étaient encore limitées et les choix thérapeutiques restreints. Dans notre étude, on retrouve cette résistance des patients aux TKI EGFR et le taux de réponse à ces traitements est cohérent avec les données de la littérature. L'analyse post-hoc des études LUX-Lung2,

LUX-Lung3 et LUX-Lung6 (études étudiant l'efficacité de l'afatinib *versus* chimiothérapie chez les patients mutés EGFR asiatiques) retrouvait 23 patients avec une insertion dans l'exon 20 traités par afatinib. Le taux de réponse à l'afatinib était de 8,7% avec une PFS à 2,7 mois. Néanmoins cette étude comportait également des patients traités en deuxième ligne expliquant possiblement cette réponse plus faible en comparaison aux données de notre étude en première ligne [32]. Les résultats d'une étude rétrospective japonaise réalisée sur un échantillon plus conséquent de 134 patients mutés avec une insertion dans l'exon 20 montraient un taux de réponse aux TKI de première génération de 17% [31].

Certaines données de la littérature suggèrent une sensibilité des mutations situées dans l' α Chélix aux TKI EGFR. Sur les 5 patients inclus dans notre étude et possédant une insertion à cet endroit, seuls 3 ont bénéficié d'un traitement par TKI. Parmi eux, un seul patient a au moins présenté une réponse favorable. Cependant le traitement a dû être arrêté après 1 mois en raison d'une toxicité. Il est donc difficile sur la base de ces données restreintes de conforter ces hypothèses.

La dernière introduction de TKI EGFR comme ligne de traitement date de novembre 2018. L'utilisation d'une chimiothérapie à base de sels de platine au lieu de TKI EGFR en première ligne est devenue le gold standard thérapeutique. Actuellement, les TKI EGFR ne sont plus utilisés et ont fait place à d'autres stratégies thérapeutiques.

7.2 Arrivée et place actuelle de l'immunothérapie en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie

L'arrivée de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique a modifié considérablement le pronostic des patients au phénotype sauvage. Néanmoins, la place de ce traitement chez les patients mutés EGFR est à nuancer au vu de la faible réponse chez ces patients.

L'utilisation de la chimio-immunothérapie ou de l'immunothérapie seule comme traitement de première ligne chez les patients avec une insertion dans l'exon 20 est très discutable. Il est important de souligner que les patients porteurs d'une mutation EGFR, toutes mutations confondues, ou bien réarrangés ALK ont été exclus des études menées sur la chimio-immunothérapie. C'est le cas de l'étude KEYNOTE-189 évaluant le pembrolizumab associé à la chimiothérapie à base de sels de platine en comparaison à la chimiothérapie seule [70]. L'association chimio-immunothérapie ne possède pas d'AMM chez les patients avec mutation EGFR.

Contrairement à la chimio-immunothérapie, les patients avec mutations EGFR ont été inclus dans les études portant sur l'immunothérapie seule (étude évaluant le nivolumab *versus* le docétaxel à partir de la seconde ligne de traitement [37] et le pembrolizumab *versus* le docétaxel également à partir de la seconde ligne [38]). Le pembrolizumab et le nivolumab disposent d'une AMM chez les patients avec mutation EGFR ou ALK mais ces derniers doivent avoir reçu une thérapie ciblée avant de bénéficier d'une immunothérapie seule.

Dans notre étude, la chimio-immunothérapie a été utilisée chez 8 patients. Devant le faible effectif, l'efficacité du traitement selon les différentes lignes de traitement a été évaluée conjointement avec le traitement par immunothérapie seule. Cependant nous disposons également des données d'efficacité de chimio-immunothérapie mais toutes lignes confondues. On trouve un taux de réponse de 50% et une médiane de PFS de 6,7 mois.

Les données issues d'une étude rétrospective de vie réelle chinoise menée sur 122 patients avec une insertion dans l'exon 20 retrouvent une PFS similaire pour les patients traités par chimiothérapie et chimio-immunothérapie (5,93 mois et 6,53 mois) avec un taux de réponse à 40% chez les patients traités par chimio-immunothérapie. Néanmoins il est étonnant de voir dans cette étude chinoise un taux de réponse faible pour la chimiothérapie de 18,2 %.

L'adjonction de l'immunothérapie à une chimiothérapie en première ligne métastatique ne semble donc pas apporter un bénéfice en termes de survie sans progression. Ces données sont également reprises dans une étude de vie réelle rétrospective réalisée aux Etats-Unis. En première ligne de traitement, 41 patients avaient bénéficié de chimiothérapie seule, 16 patients de chimio-immunothérapie et 11 patients d'immunothérapie seule. Cette étude montre un taux de réponse similaire entre les groupes chimiothérapie et chimio-immunothérapie (19,5% pour CT et 18,8% pour CT-IO) mais plus faible en comparaison à notre étude bien qu'il ne semble pas y avoir de différence en terme de caractéristiques cliniques [48].

Concernant le traitement par immunothérapie seule, le registre IMMUNOTARGET a étudié la réponse aux ICI des patients avec mutation (ROS-1, EGFR, KRAS, BRAF...). Il s'agit d'un registre multicentrique regroupant 551 patients de 24 centres différents répartis dans 10 pays. Parmi ces patients mutés, 125 possèdent une mutation EGFR (toutes mutations confondues). Les données de ce registre retrouvent une PFS sous immunothérapie seule à 2,8 mois pour les patients avec une insertion dans l'exon 20 [43].

Dans notre étude, la survie sans progression calculée pour la catégorie immunothérapie/chimio-immunothérapie est plus importante, ce qui contraste avec les données de la littérature citées ci-dessus. Par ailleurs, on peut également souligner dans notre étude une différence importante à partir de la seconde ligne entre un taux de réponse faible à 17% et une PFS de 5,5 mois. Ces différences en termes de survie sans progression peuvent être liées à un faible nombre de patients associés à la présence de patients longs répondeurs. De plus, lorsque le traitement par immunothérapie était utilisé seul, il était fréquemment conclu lors de la réalisation du bilan de réévaluation à une progression non confirmée. Le traitement par ICI a alors été poursuivi. Puis la progression a été confirmée lors de la réalisation d'un second scanner quelques semaines plus tard. Dans notre étude, la date de progression retenue est celle du deuxième scanner étant donné que le traitement a été poursuivi. Ce délai entre la première suspicion de progression et la progression confirmée pourrait en partie expliquer cette différence. Aucune pseudo-progression n'a été conclue chez l'ensemble des patients traités par immunothérapie. Cette question de la pseudo-progression est plus limitée lorsque l'immunothérapie est associée à la chimiothérapie.

Bien que l'apport de l'immunothérapie chez les patients avec une insertion dans l'exon 20 soit moindre que chez les patients au phénotype sauvage, certains peuvent tirer un bénéfice de l'utilisation des ICI seuls ou avec chimiothérapie. Dans notre étude, le taux de réponse en première ligne à la chimio-immunothérapie ou immunothérapie seule est important à 57% avec une survie sans progression de 12 mois. Ce bénéfice de la chimio-immunothérapie et/ou de l'immunothérapie se retrouve également en seconde ligne. Néanmoins, ces données sont à prendre avec parcimonie, le nombre de patients exposés à l'immunothérapie est faible surtout en première ligne de traitement.

Comme pour les patients non mutés, il est difficile de prédire quels patients seront longs répondeurs et bénéficieront au mieux de l'immunothérapie. En effet, la corrélation entre le taux de PDL-1 et la réponse à l'immunothérapie n'est pas toujours optimale. Dans notre étude, la majorité des patients répondeurs à l'immunothérapie seule ou à la chimio-immunothérapie avaient un PDL-1 négatif ou inférieur à 50% (4 patients sur 4 la pour chimio-immunothérapie, 2 patients sur 3 pour les patients sous immunothérapie). Par ailleurs, on retrouve parmi les patients exposés à l'immunothérapie des « longs répondeurs » (durée de traitement > 1 an). Deux patients sont toujours en cours de maintenance par chimio-immunothérapie à la fin du recueil avec une durée de traitement de 29,9 mois et 11,9 mois. Ces deux patients ont un taux de PDL-1 négatif mais tous deux présentent une co-mutation TP53. Chez les patients sous immunothérapie seule et longs répondeurs, 2 patients avaient un PDL-1 négatif et un patient avait un PDL-1 positif et était muté TP53.

Les données portant sur TP53 et son impact sur la réponse à l'immunothérapie et la survie des patients sont variées. Dans notre étude, les informations suggèrent une diminution potentielle de la survie globale chez ces patients. Néanmoins, certaines études évoquent une amélioration de la survie globale chez les patients mutés TP53 et exposés à l'immunothérapie [71]. Cette mutation serait associée à une charge mutationnelle plus élevée et donc une tumeur plus immunogène et entraînant ainsi une forte réponse immune adaptative avec un recrutement de lymphocytes T CD8 [72]. Au vu de la fréquence de cette mutation chez ces patients, il serait intéressant d'approfondir les connaissances sur son impact afin de pouvoir potentiellement prendre en compte ces données.

On remarque ainsi que les données concernant la place de l'immunothérapie chez les patients avec une insertion dans l'exon 20 et les patients mutés EGFR restent débattues. Il aurait été intéressant de connaître le statut PDL-1 de tous les patients traités par immunothérapie au sein de notre étude. Le registre IMMUNOTARGET cité précédemment a montré que le taux de PDL-1 chez les patients avec mutation EGFR et traités par immunothérapie était corrélé à une PFS supérieure [43]. Une méta-analyse étudiant l'efficacité de l'immunothérapie en comparaison au docétaxel ne retrouvait pas d'amélioration de survie globale chez les patients mutés EGFR traités par immunothérapie [73]. Ce critère de survie globale est important lorsque les données concernent les patients sous immunothérapie au vu de l'efficacité sur le long terme de ces molécules. Comme présentées dans la partie Immunothérapie et chimio-immunothérapie, les raisons retenues pour expliquer ces moins bonnes réponses sont un environnement peu inflammatoire. Ainsi les essais actuels s'intéressent à l'adjonction de molécules afin d'améliorer l'immunogénicité et ainsi la réponse à l'immunothérapie (voir partie Association Chimiothérapie-Immunothérapie-Antiangiogénique)

7.3 Données de vie réelle des inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20

7.3.1 Efficacité et tolérance de l'amivantamab en vie réelle

En parallèle, depuis 2019 l'accès aux inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20 a été rendu possible grâce aux accès compassionnels. L'amivantamab bénéficie depuis avril 2022 d'un accès précoce à partir de la seconde ligne de traitement.

Le taux de réponse à l'amivantamab dans cette étude est inférieur en comparaison aux données retrouvées dans l'étude CHRYSALIS (20% vs 40%) [57]. Cette différence entre les données de vie réelle et l'étude est probablement liée à une sous-estimation de l'efficacité de la molécule en raison de l'état altéré des patients. Sur les 6 patients ayant reçu de l'amivantamab, 4 avaient déjà bénéficié de 3 lignes de traitement antérieurement et une patiente avait déjà eu 5 lignes de traitement. Un seul patient a bénéficié de l'amivantamab en seconde ligne et était toujours en réponse à la fin du recueil. De plus la moitié des patients étaient OMS 2 ou 3 à l'initiation du traitement. Ce sont les patients pour lesquels le traitement a dû être arrêté pour altération de l'état général. Par ailleurs, les réactions à la première perfusion sont maintenant mieux connues des services et maîtrisées avec un temps de perfusion allongé et des prémédications renforcées.

Comme précisé en introduction, l'amivantamab est un anticorps bi-spécifique qui va se lier aux récepteurs EGFR et MET. Cet anticorps n'est pas spécifique des insertions dans l'exon 20 et peut être utilisé pour les autres mutations d'EGFR étant donné son mode d'action. Ainsi dans l'étude de phase 1/1b CHRYSALIS-2 étudiant l'association de l'amivantamab et du lazertinib après progression sous osimertinib, on retrouve au sein de la cohorte comportant les patients avec surexpression de MET une meilleure réponse à l'association des deux molécules. Les analyses de séquençage et d'immunohistochimie de nouvelle génération ont identifié une expression élevée d'EGFR et/ou de MET comme biomarqueurs prédictifs potentiels de la réponse à l'amivantamab. Ces données devront être validées par une évaluation prospective [74].

Chez les 6 patients ayant été traités par amivantamab dans notre étude, l'expression de MET était connue chez 3 d'entre eux. Seul un patient présente une surexpression de MET ++. Chez ce patient, la maladie était stable sous traitement par amivantamab à la fin du recueil. Un des patients ne présentant pas de surexpression de MET était OMS 3 au début de la ligne par amivantamab et n'a bénéficié que d'une seule injection en raison d'une progression cérébrale clinique. Le second patient a présenté une réponse partielle à la première réévaluation puis une progression cérébrale au second bilan.

Aucun patient ne présentait de double mutation EGFR/MET.

7.3.2 Efficacité et tolérance du mobocertinib en vie réelle

Les données concernant le mobocertinib sont similaires à celles retrouvées dans l'étude Exclaim avec un taux de réponse de 36% [75]. On retrouve dans notre étude une réponse prolongée chez 3 patients sur les 11 recevant le traitement. Notre étude conforte l'idée d'une toxicité significative du mobocertinib. Sur les 11 patients, seuls 4 ont pu poursuivre le traitement à la posologie de 160mg/j. En comparaison à l'étude Exclaim-2 qui étudie l'efficacité du mobocertinib *versus* la chimiothérapie en première ligne de traitement, le taux d'effets indésirables de grade 3 dans l'essai de phase 3 est similaire voir même un peu plus faible que dans notre étude (62% dans l'étude Exclaim-2, 54,5% dans cette étude) [54].

Il n'est pas encore déterminé si la réduction de la posologie peut avoir un impact sur la réponse des patients. Dans cette étude, sur les 3 patients qui sont en réponse, 2 bénéficient d'une posologie réduite. Néanmoins, il est difficile de tirer des conclusions sur un effectif aussi restreint de patients.

7.3.3 Patients traités par mobocertinib puis amivantamab

Comme indiqué sur la Figure 16, seuls 4 patients ont bénéficié des deux traitements spécifiques contre les insertions dans l'exon 20. Chaque patient a progressé rapidement sous les deux lignes de traitements. Il n'existait aucune recommandation sur la stratégie à privilégier et le choix de l'inhibiteur spécifique. Aucune étude n'a comparé directement le mobocertinib et l'amivantamab. On retrouve dans la littérature une étude ayant effectué des comparaisons indirectes ajustées par appariement (*unanchored matching-adjusting indirect comparison (MAIC)*). Cette étude a été réalisée en utilisant les données issues de l'étude CHRYSALIS et d'une étude simple bras de phase I/II pour le mobocertinib. Elle ne retrouve pas de différence significative en termes de survie sans progression (6,5 mois pour l'amivantamab vs 7,3 pour mobocertinib) ou de survie globale (23 mois pour l'amivantamab et 24 mois pour le mobocertinib). Néanmoins on note un taux de réponse significativement meilleur pour l'amivantamab (43% vs 28,1%). De plus la tolérance de l'amivantamab est meilleure avec un plus faible risque d'effets indésirables reliés au traitement de grade ≥ 3 et d'effets indésirables graves ≥ 3 [76].

7.3.4 Inhibiteurs des insertions dans l'exon 20 et antécédent d'exposition à l'immunothérapie

Dans notre étude, on ne retrouve pas d'argument pour une amélioration de la réponse sous inhibiteurs spécifiques après exposition à l'immunothérapie. Sur les 8 patients ayant reçu une immunothérapie (seule ou avec chimiothérapie) puis un traitement par inhibiteur spécifique, aucune amélioration de la réponse ne semblait être observée : 5 patients ont présenté une progression sous amivantamab ou mobocertinib lors de la première réévaluation à 3 mois. Concernant les toxicités, 4 patients traités par immunothérapie puis mobocertinib ont présenté une toxicité de grade 3 dont 2 ayant nécessité un arrêt de traitement. 2 patients avaient eu des diarrhées de grade 3, 1 patient avait eu un rash cutané de grade 3 à l'introduction du mobocertinib et le 4^{ème} patient a présenté une cytolyse de grade 3. Il est difficile de savoir si ces effets indésirables peuvent être reliés aux antécédents d'exposition à l'immunothérapie, ces effets étant fréquemment retrouvés avec le mobocertinib et le nombre de patients très faible. Il n'y a pas de données disponibles à ce sujet dans la littérature. Pour l'amivantamab, 4 patients ont eu un antécédent d'exposition à l'immunothérapie. On ne retrouve pas de toxicité plus marquée hormis un patient ayant eu une perforation digestive.

7.3.5 Mécanismes de résistance aux inhibiteurs des insertions dans l'exon 20

Aucun mécanisme de résistance n'a été décrit pour le moment concernant l'amivantamab. Pour le mobocertinib, on retrouve certaines mutations de résistance communes aux TKI EGFR. En effet, in vitro, les principales mutations retrouvées sont T790M et C97S [77]. De plus, la présence de la mutation PIK3CA, l'amplification d'EGFR ou les mutations de régulateurs du cycle cellulaire tels MYC, CDK4, CCND1 seraient associés à une plus faible réponse au mobocertinib [78].

7.4 Impact des variants sur la réponse au traitement

Dans cette étude, près de 90% de la population possède un variant situé dans *la near loop*. Bien que les données de la littérature suggèrent une différence de fonction et de

pronostic des variants, on remarque une grande variété dans la réponse aux traitements alors que la majorité des patients présente la même localisation des variants. Certaines études montrent une meilleure efficacité des inhibiteurs spécifiques des insertions dans exon 20 chez les patients avec un variant situé dans la *near loop*. Dans notre étude, aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de survie globale selon la localisation du variant (Tableau 3). Ces données sont à prendre sous réserve d'un nombre faible de patients ayant un variant dans l' α Chélix et dans la *far loop*. De plus, la Figure 16 permet de montrer une réponse diverse au mobocertinib et à l'amivantamab chez les variants situés dans la *near loop*.

Ainsi, il semblerait difficile de prendre en compte dans la pratique clinique actuelle la localisation du variant dans le choix du traitement.

8 Discussion de la méthode

Une des forces de cette étude est l'exhaustivité du recrutement rendue possible grâce à la récupération des données des patients *via* la Plateforme de Biologie Moléculaire de Lille. Ce recueil complet des patients du Nord-Pas-de-Calais et l'accès à quelques données de patients de Picardie limite le risque de biais de sélection. L'inclusion des patients de Picardie mais testés sur la plateforme de biologie moléculaire de Lille a permis d'augmenter le nombre de données dans ce contexte de mutation rare.

Par ailleurs, une des autres forces de cette étude est l'accès à des données remontant jusque 2011, avec un recrutement de patients réalisé jusque 2022 et un suivi jusque décembre 2023. Ce large intervalle permet d'observer l'évolution des pratiques en vie réelle et l'impact de l'arrivée de nouvelles thérapeutiques sur les pratiques. C'est le cas notamment avec l'utilisation de l'immunothérapie et les inhibiteurs spécifiques des exons 20.

Cette étude possède plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective dont le niveau de preuve reste limité. Le caractère rétrospectif entraîne de nombreuses données manquantes particulièrement dans les premières années du recueil. De plus le caractère récent de l'immunothérapie a pour conséquence un taux de PDL-1 inconnu chez de nombreux patients car non recherché à cette époque. Par ailleurs, les effectifs de certaines catégories notamment concernant l'immunothérapie, la chimio-immunothérapie et les inhibiteurs des exons 20 sont faibles limitant l'interprétation des résultats dans cette étude. Il est notamment difficile d'étudier l'impact de l'immunothérapie et la corrélation entre la réponse à l'immunothérapie et le taux de PDL-1 au vu de ces données manquantes. Par ailleurs, compte tenu de l'introduction récente du mobocertinib et de l'amivantamab, les effectifs sont faibles limitant l'interprétation des données à ce sujet.

9 Perspectives

9.1 Association Chimiothérapie-Immunothérapie-Antiangiogénique

L'adjonction de l'immunothérapie ne semble pas avoir modifié de manière considérable le pronostic des patients bien qu'elle pourrait expliquer en partie

l'amélioration de la survie globale observée dans cette étude. Comme souligné précédemment, les tumeurs avec une mutation d'EGFR possèdent un environnement moins inflammatoire et donc moins immunogène pouvant expliquer cette différence de réponse en comparaison aux patients avec un phénotype sauvage. Ainsi, un des axes de recherche est de renforcer l'immunogénicité des tumeurs afin d'obtenir une meilleure réponse à l'immunothérapie. C'est pourquoi certaines études s'intéressent à l'ajout des anti-angiogéniques à la chimio-immunothérapie.

Le VEGF joue un rôle dans la diminution de l'immunogénicité de l'environnement tumoral. Il entraîne une diminution de l'activation des lymphocytes T en inhibant la maturation des cellules dendritiques folliculaires. Il engendre également la diminution de l'infiltration des cellules T au sein de la tumeur et augmente la présence de cellules inhibitrices dans cet environnement tumoral [79]

Les études menées en ce sens ont montré des résultats positifs chez les patients mutés EGFR. Une étude a analysé l'efficacité de l'association du sintilimab (un anti PD-1) à un biosimilaire du bévacizumab chez des patients mutés EGFR et ayant progressé après TKI. Cette étude a retrouvé une survie sans progression de 6,9 mois vs 4,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule [80]

De plus, l'analyse des patients inclus dans ImPower 150 porteurs de mutation EGFR, dont des patients avec une insertion dans l'exon 20, retrouve des résultats similaires. La survie sans progression chez les patients avec mutation EGFR dans le groupe atezolizumab-bevacizumab-carboplatine-paclitaxel est de 10,2 mois versus 6,9 mois dans le groupe bevacizumab-carboplatine-paclitaxel. La médiane de survie sans progression dans le groupe atezolizumab-carboplatine-paclitaxel est de 6,9 mois. On observe donc un bénéfice moindre lorsque le bevacizumab est utilisé seul. Cela suggère donc l'importance de l'association des deux molécules [81].

9.2 Perspectives pour les inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20

9.2.1 Amivantamab

La publication récente des données de l'essai Papillon montre un bénéfice quant à l'ajout de l'amivantamab à une chimiothérapie par sels de platine en première ligne de traitement. La médiane de survie sans progression dans l'étude était de 11,4 mois dans le groupe amivantamab + chimiothérapie par carboplatine AUC5 et pemetrexed 500mg/m² versus 6,7 mois dans le groupe chimiothérapie seule, avec un *hazard ratio* pour la progression de la maladie ou le décès de 0,4. Les toxicités retrouvées étaient principalement celle connue pour l'amivantamab, à savoir cutanée, et une hématotoxicité pour la chimiothérapie [82].

Cette association par carboplatine-pemetrexed-amivantamab bénéficie depuis le 5 avril 2024 d'une autorisation d'accès précoce en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices d'EGFR par insertion dans l'exon 20, pour les patients non opérables.

9.2.2 Mobocertinib

Le laboratoire commercialisant le mobocertinib avait fait une demande d'AMM à l'Agence Européenne des Médicaments en juin 2021. Le laboratoire a retiré sa demande en juillet 2022 en raison de l'avis négatif du Comité des Médicaments à Usage Humain pour cause de balance bénéfice risque jugée non favorable. Ainsi, en

date du 23/11/2023 l'ANSM a interrompu les initiations de traitement concernant le mobocertinib. Les renouvellements ne sont assurés que pour les patients déjà en cours de traitement et pour lesquels l'efficacité et la sécurité du traitement permettent de justifier sa poursuite ainsi que pour les patients ne pouvant pas bénéficier de l'amivantamab.

L'étude de phase 3 Exclaim-2 comparait l'efficacité et la tolérance du mobocertinib à la chimiothérapie à base de sels de platine chez ces patients mutés, avec comme critère de jugement principal la survie sans progression. Cet essai n'a pas montré de supériorité du mobocertinib en comparaison à la chimiothérapie à base de sels de platine [83]. En octobre 2023, sur les bases de cette étude et en raison d'un critère de jugement principal non atteint, le laboratoire a convenu avec la *Food and Drug Administration* d'un retrait volontaire du mobocertinib aux États Unis.

9.2.3 Essais thérapeutiques en cours

Le sunvozertinib est un nouveau TKI à l'essai actuellement. Il s'agit d'une molécule avec liaison irréversible à l'EGFR et présentant une spécificité supérieure pour les insertions dans l'exon 20 en comparaison au phénotype sauvage. Concernant sa conception moléculaire, le carbone en position 5 a été conservé au niveau de l'ouverture pyrimidine, contrairement au mobocertinib. Par ailleurs, le méthilinindole moins flexible retrouvé au niveau de l'osimertinib a été remplacé par une moitié anilinophenyl plus flexible sur le carbone 4 de la pyrimidine. Cela a pour objectif une meilleure adaptation aux différentes variations mineures au sein de la poche de liaison de l'ATP selon les variants [84]. Les données de l'étude de phase 2 ont montré que 61 % des patients avaient obtenu une réponse tumorale. Le traitement a été bien toléré à la posologie de 300 mg une fois par jour [85]. Actuellement, un essai de phase 3 est en cours pour évaluer l'efficacité du traitement en première ligne en comparaison à un doublet de chimiothérapie.

Un autre TKI de 3^{ème} génération, le furmonertinib est également en cours d'essai. Il bénéficie en Chine d'une autorisation depuis mars 2021 pour le traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques EGFR T90M+ en progression après TKI de première génération. Il s'agit d'un TKI dont la structure est proche de l'osimertinib. Des premières cohortes utilisant le furmonertinib à la posologie de 240mg ont montré un taux de réponse de 60% et un contrôle de la maladie chez l'ensemble des patients [86]. Une étude de phase 1b est actuellement disponible à l'Institut Gustave Roussy à Paris. Une étude de phase 3 randomisée comparant le furmonertinib à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique sera également prochainement ouverte.

Une autre molécule correspondant à un pan inhibiteur d'ERBB avec pénétrance cérébrale est à l'étude à l'institut Gustave Roussy dans le cadre d'une étude de phase 1.

Une étude internationale multicentrique de phase 1/2a évaluait la sécurité, la tolérance et l'activité antitumorale du zipalertinib. Les effets indésirables principaux étaient ceux retrouvés dans les TKI à savoir les rash cutanés (80%), les paronychies (32%), diarrhée (30%). Aucune toxicité de grade 3 ou plus n'a été observée avec une posologie de 100mg deux fois par jour. Le taux de réponse partielle était de 38,4% [87].

Conclusion

Les insertions dans l'exon 20 d'EGFR sont des mutations rares présentes chez environ 5 à 6 % des patients mutés EGFR. Elles prédominent chez les femmes, non fumeuses. Les patients porteurs de ces mutations présentent un pronostic défavorable en lien avec leur résistance aux TKI EGFR. Mais leur survie est en amélioration depuis les années 2010 avec l'arrivée de nouveaux traitements comme l'immunothérapie ou les inhibiteurs spécifiques des exons 20. De nouveaux médicaments sont à l'étude afin d'apporter un bénéfice supplémentaire chez ces patients.

Liste des tables

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques des patients.....	25
Tableau 2 : Caractéristiques tumorales de l'ensemble des patients.....	26
Tableau 3 : Médiane de survie globale selon la localisation du variant	30
Tableau 4 : Médiane de survie globale selon le statut tabagique	30
Tableau 5 : Médiane de survie globale selon la présence de métastases cérébrales au diagnostic de la maladie métastatique	31
Tableau 6 : Médiane de survie globale selon la présence d'une mutation TP53	32
Tableau 7 : Taux de réponse et médiane de survie sans progression des différents traitements de première ligne métastatique	34
Tableau 8 : Taux de réponse et médiane de survie sans progression des différents traitements à partir de la seconde ligne métastatique.....	35
Tableau 9 : Évènements indésirables liés au mobocertinib	38
Tableau 10 : Évènements indésirables liés à l'amivantamab.....	39

Liste des figures

Figure 1 : Structure du domaine tyrosine kinase d'EGFR d'après [10]	8
Figure 2 : Structure du domaine tyrosine kinase d'EGFR dans sa forme active/inactive d'après [10].....	9
Figure 3 : Voies de signalisation en aval d'EGFR d'après Mitsudomi T in Cancer Science 2007;98(12) :1817—1824	9
Figure 4: Mécanismes d'action de l'amivantamab, d'après [45].....	19
Figure 5: Diagramme de flux des patients	24
Figure 6 : Fréquence des différents variants retrouvés.....	27
Figure 7 : Fréquence des différentes localisations métastatiques	28
Figure 8 : Courbe de survie globale des patients métastatiques	29
Figure 9 : Courbe de survie globale selon le statut tabagique	30
Figure 10 : Courbe de survie globale selon la présence de métastases cérébrales au diagnostic de la maladie métastatique	31
Figure 11 : Courbe de survie globale selon la présence d'une mutation TP53.....	32
Figure 12 : Médiane de survie globale, premier et troisième quartile selon les années de diagnostic	33
Figure 13 : Courbes de survie sans progression selon les différents traitements reçus en première ligne métastatique	34
Figure 14 : Courbes de survie sans progression des différents traitements reçus à partir de la deuxième ligne métastatique.....	35
Figure 15 : Pourcentage de patients et traitement reçu selon le nombre de ligne	36
Figure 16 : Durée et type de réponse des patients sous inhibiteurs spécifiques des insertions dans l'exon 20.....	37

Références

- [1] West L, Vidwans SJ, Campbell NP, Shrager J, Simon GR, Bueno R, et al. A Novel Classification of Lung Cancer into Molecular Subtypes. *PLoS ONE* 2012;7:e31906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031906>.
- [2] Lynch TJ, Okimoto RA, Supko JG, Settleman J. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004.
- [3] Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2019;19:495–509. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0179-8>.
- [4] Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.
- [5] Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, Bauml JM, Ou S-HI, Gadgeel SM, et al. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer* 2021;162:154–61. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.10.020>.
- [6] Lemmon MA, Schlessinger J, Ferguson KM. The EGFR Family: Not So Prototypical Receptor Tyrosine Kinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a020768–a020768. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020768>.
- [7] Ruppert A-M, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranet J. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique: EGFR. *Rev Mal Respir* 2011;28:565–77. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.03.005>.
- [8] Galdadas I, Carlino L, Ward RA, Hughes SJ, Haider S, Gervasio FL. Structural basis of the effect of activating mutations on the EGF receptor. *eLife* 2021;10:e65824. <https://doi.org/10.7554/eLife.65824>.
- [9] Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 2012;13:e23–31. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70129-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70129-2).
- [10] Tamirat MZ, Kurppa KJ, Elenius K, Johnson MS. Structural Basis for the Functional Changes by EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Cancers* 2021;13:1120. <https://doi.org/10.3390/cancers13051120>.
- [11] Yoshida T, Zhang G, Haura EB. Targeting epidermal growth factor receptor: Central signaling kinase in lung cancer. *Biochem Pharmacol* 2010;80:613–23. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.05.014>.
- [12] Blons H, Laurent-Puig P. Aspect technique de la détermination du statut KRAS dans le cancer colorectal et mise en place en France. *Point de vue du biologiste. Bull Cancer (Paris)* 2009;96:S47–56. <https://doi.org/10.1684/bdc.2009.0996>.
- [13] Cernomaz A-T, Macovei II, Pavel I, Grigoriu C, Marinca M, Baty F, et al. Comparison of next generation sequencing, SNaPshot assay and real-time polymerase chain reaction for

lung adenocarcinoma EGFR mutation assessment. *BMC Pulm Med* 2016;16:88. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0250-0>.

[14] Sébastien B. Définition des conditions de réalisation des tests de détection des mutations activatrices de l'EGFR et des mutations BRAF, NRAS, et KRAS 2021.

[15] Escande F, Descarpentries C, Vermaut C. RECHERCHE DE MUTATIONS EGFR SUR ADN CIRCULANT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES (CBNPC) n.d.

[16] Khaddour K, Jonna S, Deneka A, Patel JD, Abazeed ME, Golemis E, et al. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor in EGFR-Mutated Lung Cancer: Current and Emerging Therapies. *Cancers* 2021;13:3164. <https://doi.org/10.3390/cancers13133164>.

[17] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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;13:239–46. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(11)70393-X).

[18] Akli A, Girard N, Fallet V, Rousseau Bussac G, Gounant V, Friard S, et al. Mécanismes de résistance à l'osimertinib en première ligne et plus dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules mutés EGFR de stade avancé. *Rev Mal Respir Actual* 2022;14:9. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2021.11.011>.

[19] Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2019;4:5. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0038-9>.

[20] Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, Madison R, Peled N, Bufill JA, et al. Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1560–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.019>.

[21] Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, Rekhtman N, Lau C, Reva BA, et al. *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013;12:220–9. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0620>.

[22] Beau-Faller M, Prim N, Ruppert A-M, Nanni-Metéllus I, Lacave R, Lacroix L, 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 ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol* 2014;25:126–31. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt418>.

[23] Cardona AF, Rojas L, Zatarain-Barrón ZL, Freitas HC, Granados ST, Castillo O, et al. EGFR exon 20 insertion in lung adenocarcinomas among Hispanics (geno1.2-CLICaP). *Lung Cancer* 2018;125:265–72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.10.007>.

[24] Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, Dahlberg SE, Lindeman NI, Butaney M, et al. Natural History and Molecular Characteristics of Lung Cancers Harboring EGFR Exon 20 Insertions. *J Thorac Oncol* 2013;8:179–84. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182779d18>.

[25] Robichaux JP, Le X, Vijayan RSK, Hicks JK, Heeke S, Elamin YY, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. *Nature* 2021;597:732–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03898-1>.

[26] Pan B, Liang J, Shi H, Rao K, Guo W, Zhan C. Epidemiological characteristics and therapeutic advances of EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2023;14:3247–58. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15127>.

- [27] Yang G, Li J, Xu H, Yang Y, Yang L, Xu F, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: Molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study. *Lung Cancer* 2020;145:186–94. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.03.014>.
- [28] Vasconcelos PENS, Gergis C, Viray H, Varkaris A, Fujii M, Rangachari D, et al. EGFR-A763_Y764insFQEA Is a Unique Exon 20 Insertion Mutation That Displays Sensitivity to Approved and In-Development Lung Cancer EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *JTO Clin Res Rep* 2020;1:100051. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100051>.
- [29] Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, Carter BW, Zhang S, Liu S, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nat Med* 2018;24:638–46. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0007-9>.
- [30] Elamin YY, Robichaux JP, Carter BW, Altan M, Tran H, Gibbons DL, et al. Poziotinib for EGFR exon 20-mutant NSCLC: Clinical efficacy, resistance mechanisms, and impact of insertion location on drug sensitivity. *Cancer Cell* 2022;40:754-767.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.06.006>.
- [31] Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci* 2016;107:1179–86. <https://doi.org/10.1111/cas.12996>.
- [32] Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL, Tsai C-M, Mok TSK, Schuler M, 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;16:830–8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1).
- [33] Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, Busby N, Nafa K, Ladanyi M, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib. *Cancer* 2015;121:3212–20. <https://doi.org/10.1002/ncr.29493>.
- [34] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
- [35] Kim TM, Ock C-Y, Kim M, Kim SH, Keam B, Kim YJ, et al. Phase II study of osimertinib in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutation: A multicenter trial of the Korean Cancer Study Group (LU17-19). *Ann Oncol* 2019;30:v628. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.051>.
- [36] Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLOS ONE* 2021;16:e0247620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247620>.
- [37] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- [38] Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016;387:1540–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
- [39] Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:717–34.

<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.101>.

[40] Dong Z-Y, Zhang J-T, Liu S-Y, Su J, Zhang C, Xie Z, et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *OncoImmunology* 2017;6:e1356145. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1356145>.

[41] Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. *EGFR* Mutations and *ALK* Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22:4585–93. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101>.

[42] Yamada T, Hirai S, Katayama Y, Yoshimura A, Shiotsu S, Watanabe S, et al. Retrospective efficacy analysis of immune checkpoint inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 2019;8:1521–9. <https://doi.org/10.1002/cam4.2037>.

[43] Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30:1321–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>.

[44] Negrao MV, Robichaux JP, Le X, Nilsson MB, Roarty E, Rinsurongkawong W, et al. Association of EGFR and HER-2 exon 20 mutations with distinct patterns of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9052.

[45] Chen K, Cheng G, Zhang F, Zhu G, Xu Y, Yu X, et al. PD-L1 expression and T cells infiltration in patients with uncommon EGFR-mutant non-small cell lung cancer and the response to immunotherapy. *Lung Cancer* 2020;142:98–105. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.02.010>.

[46] Zheng Y, Fu Y, Chen Y, Li Q, Liu T, Ding Z. Poor Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy in Lung Cancer Patients with EGFR/ERBB2 Exon 20 Insertion. *Curr Oncol* 2023;30:9929–39. <https://doi.org/10.3390/curroncol30110721>.

[47] Yang G, Yang Y, Liu R, Li W, Xu H, Hao X, et al. First-line immunotherapy or angiogenesis inhibitor combined with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with *EGFR* exon 20 insertions: Real-world evidence from China. *Cancer Med* 2023;12:335–44. <https://doi.org/10.1002/cam4.4852>.

[48] Ou S-HI, Lin HM, Hong J-L, Yin Y, Jin S, Lin J, et al. Real-World Response and Outcomes in Patients With NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *JTO Clin Res Rep* 2023;4:100558. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2023.100558>.

[49] Yasuda H, Ichihara E, Sakakibara-Konishi J, Zenke Y, Takeuchi S, Morise M, et al. A phase I/II study of osimertinib in EGFR exon 20 insertion mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2021;162:140–6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.10.006>.

[50] Zwierenga F, Van Veggel B, Hendriks LEL, Hiltermann TJN, Hiddinga BI, Hijmering Kappelle LBM, et al. High dose osimertinib in patients with advanced stage EGFR exon 20 mutation-positive NSCLC: Results from the phase 2 multicenter POSITION20 trial. *Lung Cancer* 2022;170:133–40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.06.012>.

[51] A phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol* 2020;38. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9513.

[52] Gonzalez F, Vincent S, Baker TE, Gould AE, Li S, Wardwell SD, et al. Mobocertinib

(TAK-788): A Targeted Inhibitor of *EGFR* Exon 20 Insertion Mutants in Non–Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2021;11:1672–87. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1683>.

[53] Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, Spira AI, Piotrowska Z, Costa DB, et al. Activity and Safety of Mobocertinib (TAK-788) in Previously Treated Non–Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations from a Phase I/II Trial. *Cancer Discov* 2021;11:1688–99. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1598>.

[54] Jänne PA, Wang B-C, Cho BC, Zhao J, Li J, Hochmair MJ, et al. 507O EXCLAIM-2: Phase III trial of first-line (1L) mobocertinib versus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (*EGFR*) exon 20 insertion (ex20ins)+ locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* 2023;34:S1663–4. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.586>.

[55] Yun J, Lee S-H, Kim S-Y, Jeong S-Y, Kim J-H, Pyo K-H, et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an *EGFR*–*MET* Bispecific Antibody, in Diverse Models of *EGFR* Exon 20 Insertion–Driven NSCLC. *Cancer Discov* 2020;10:1194–209. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0116>.

[56] Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, Bushey BS, Henley B, Lenhart R, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc Enhanced *EGFR*/cMet Bispecific Antibody, Induces Receptor Downmodulation and Antitumor Activity by Monocyte/Macrophage Trophocytosis. *Mol Cancer Ther* 2020;19:2044–56. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0071>.

[57] Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in *EGFR* Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol* 2021;39:3391–402. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00662>.

[58] Mountzios G, Planchard D, Metro G, Tsiouda D, Prelaj A, Lampaki S, et al. Molecular Epidemiology and Treatment Patterns of Patients With *EGFR* Exon 20-Mutant NSCLC in the Precision Oncology Era: The European EXOTIC Registry. *JTO Clin Res Rep* 2023;4:100433. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100433>.

[59] Kuiper JL, Hashemi SMS, Thunnissen E, Snijders PJF, Grünberg K, Bloemena E, et al. Non-classic *EGFR* mutations in a cohort of Dutch *EGFR*-mutated NSCLC patients and outcomes following *EGFR*-TKI treatment. *Br J Cancer* 2016;115:1504–12. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.372>.

[60] Van Veggel B, Madeira R Santos JFV, Hashemi SMS, Paats MS, Monkhorst K, Heideman DAM, et al. Osimertinib treatment for patients with *EGFR* exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;141:9–13. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.12.013>.

[61] Dafni U, Soo RA, Peters S, Tsourtis Z, Zygoura P, Vervita K, et al. Impact of smoking status on the relative efficacy of the *EGFR* TKI/angiogenesis inhibitor combination therapy in advanced NSCLC—a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022;7:100507. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100507>.

[62] Li X, Huang C, Xie X, Wu Z, Tian X, Wu Y, et al. The impact of smoking status on the progression-free survival of non-small cell lung cancer patients receiving molecularly target therapy or immunotherapy versus chemotherapy: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2021;46:256–66. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13309>.

[63] Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M, Yamamoto S, Isa S, Saka H, et al. The Role of Smoking Status on the Progression-Free Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients

Harboring Activating Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Mutations Receiving First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Versus Platinum Doublet Chemotherapy: A Meta-Analysis of Prospective Randomized Trials. *The Oncologist* 2015;20:307–15. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0285>.

[64] Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-Oncol* 2017;19:1511–21. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>.

[65] Ferrara MG, Belluomini L, Smimmo A, Sposito M, Avancini A, Giannarelli D, et al. Meta-analysis of the prognostic impact of TP53 co-mutations in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;184:103929. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103929>.

[66] Van Sanden S, Murton M, Bobrowska A, Rahhali N, Sermon J, Rodrigues B, et al. Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations in Non-small-Cell Lung Cancer in Europe: A Pragmatic Literature Review and Meta-analysis. *Target Oncol* 2022;17:153–66. <https://doi.org/10.1007/s11523-022-00868-z>.

[67] Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF, Besse B. EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treat Rev* 2020;90:102105. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102105>.

[68] Bauml JM, Viteri S, Minchom A, Bazhenova L, Ou S, Schaffer M, et al. FP07.12 Underdiagnosis of EGFR Exon 20 Insertion Mutation Variants: Estimates from NGS-based Real-World Datasets. *J Thorac Oncol* 2021;16:S208–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.112>.

[69] Le X, Cornelissen R, Garassino M, Clarke JM, Tchekmedyian N, Goldman JW, et al. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *HER2* Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. *J Clin Oncol* 2022;40:710–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01323>.

[70] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.

[71] Assoun S, Theou-Anton N, Nguenang M, Cazes A, Danel C, Abbar B, et al. Association of TP53 mutations with response and longer survival under immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019;132:65–71. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.005>.

[72] Dong Z-Y, Zhong W-Z, Zhang X-C, Su J, Xie Z, Liu S-Y, et al. Potential Predictive Value of *TP53* and *KRAS* Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:3012–24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2554>.

[73] Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR- Mutated Non-Small Cell Lung Cancer—A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2017;12:403–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.007>.

[74] Besse B, Baik CS, Marmarelis ME, Sabari JK, Goto K, Shu CA, et al. Predictive biomarkers for treatment with amivantamab plus lazertinib among *EGFR* -mutated NSCLC in the post-osimertinib setting: Analysis of tissue IHC and ctDNA NGS. *J Clin Oncol* 2023;41:9013–9013. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9013.

[75] Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim S-W, Yang JC-H, Riely GJ, et al. Treatment

Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With *EGFR* Exon 20 Insertion–Positive Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:e214761. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4761>.

[76] Kim TM, Girard N, Leighl NB, Sabari J, Rahhali N, Schioppa CA, et al. Matching-adjusted indirect comparison of amivantamab vs mobocertinib in platinum-pretreated *EGFR* Exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2024;20:447–58. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0620>.

[77] Bai Q, Wang J, Zhou X. *EGFR* exon20 insertion mutations in non-small cell lung cancer: Clinical implications and recent advances in targeted therapies. *Cancer Treat Rev* 2023;120:102605. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102605>.

[78] Vincent S, Su Z, Joshi A, Zhang P. Abstract 2781: De novo molecular mechanisms of resistance to mobocertinib. *Cancer Res* 2022;82. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-278>.

[79] Chen DS, Hurwitz H. Combinations of Bevacizumab With Cancer Immunotherapy. *Cancer J* 2018;24:193–204. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000327>.

[80] Lu S. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with *EGFR*-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on *EGFR* tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022.

[81] Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with *EGFR* mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:387–401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0).

[82] Zhou C, Tang K-J, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *N Engl J Med* 2023;389:2039–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441>.

[83] Jänne PA, Cho, Byoung Chul, Besse B, Wu Y-L, Nguyen D, Mok TSK. EXCLAIM-2: Phase III trial of first-line (1L) mobocertinib versus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (*EGFR*) exon 20 insertion (ex20ins)+ locally advanced/metastatic NSCL. *Ann Oncol* 2023;34:1663. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.586>.

[84] Wang M, Yang JC-H, Mitchell PL, Fang J, Camidge DR, Nian W, et al. Sunvozertinib, a Selective *EGFR* Inhibitor for Previously Treated Non–Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations. *Cancer Discov* 2022;12:1676–89. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1615>.

[85] Wang M, Fan Y, Sun M, Wang Y, Zhao Y, Jin B. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pretreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and *EGFR* exon 20 insertion mutation (WU-KONG6): single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2023;12:217–24.

[86] Zhang SS, Ou SI. Spotlight on Furmonertinib (Alflutinib, AST2818). The Swiss Army Knife (del19, L858R, T790M, Exon 20 Insertions, “uncommon-G719X, S768I, L861Q”) Among the Third-Generation *EGFR* TKIs? *Lung Cancer Targets Ther* 2022;Volume 13:67–73. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S385437>.

[87] Piotrowska Z, Tan DS-W, Smit EF, Spira AI, Soo RA, Nguyen D, et al. Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Zipalertinib Among Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertions. *J Clin Oncol* 2023;41:4218–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00152>.

AUTEURE : Nom : SIDORSKI

Prénom : Caroline

Date de soutenance : 14 mai 2024

Titre de la thèse : Étude de vie réelle chez les patients des Hauts-de-France atteints d'un cancer broncho-pulmonaire avec une insertion dans l'exon 20 d'EGFR

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : *Pneumo-oncologie*

DES + FST : *pneumologie + FST de cancérologie*

Mots-clés : exon 20, vie réelle, Hauts-de-France, TKI, amivantamab, mobocertinib, immunothérapie, comutations

Résumé : Les insertions dans l'exon 20 sont les 3^{èmes} mutations les plus fréquentes d'EGFR et sont caractérisées par une résistance aux TKI. De nouvelles molécules sont disponibles en France ciblant spécifiquement ces mutations. L'objectif de ce travail est de décrire la population des Hauts-de-France porteuse de ces mutations et d'étudier l'efficacité des différents traitements. On décrira aussi l'efficacité et la toxicité en vie réelle de ces inhibiteurs spécifiques. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans 25 centres des Hauts-de-France incluant tous les patients porteurs d'insertions dans l'exon 20 diagnostiqués entre 2011 et 2022 via la Plateforme de Biologie Moléculaire du CHU de Lille. La population présentée est une majorité de femme diagnostiquées vers l'âge de 66 ans, dans près de 80% des cas à un stade métastatique, sans intoxication tabagique ou un tabagisme sévère. Ces patients mutés représentent 5,6% des patients mutés EGFR dans les Hauts-de-France. Toutes les tumeurs étaient des adénocarcinomes et le taux de PDL-1 était positif chez 50% des patients. Ces insertions sont mutuellement exclusives des autres mutations ciblables. 80% des variants sont situés dans la *near loop* et plus de 28 variants différents ont été retrouvés. La survie médiane des patients métastatiques est de 16,3 mois avec des sites de métastases préférentiels aux ganglions, poumon et os. Cette étude confirme le faible taux de réponse de ces mutations aux TKI EGFR et la place de la chimiothérapie en première ligne. L'adjonction ou l'utilisation de l'immunothérapie seule restent débattues mais certains patients semblent tirer un bénéfice de ces molécules. On observe une amélioration de la survie en fonction des années de diagnostic possiblement en lien avec les nouvelles molécules thérapeutiques. L'efficacité des inhibiteurs spécifiques dans cette étude est moindre en comparaison aux données de la littérature en raison de patients plus fragiles. Les données de tolérance de l'amivantamab en vie réelle montrent une toxicité acceptable.

En conclusion : les données de cette étude de vie réelle retrouvent des caractéristiques semblables à celles des données de la littérature et confirment l'inefficacité des TKI EGFR. Depuis avril 2024, l'association amivantamab et chimiothérapie bénéficie d'un remboursement en première ligne. La place de l'immunothérapie chez ces patients reste débattue. De nouvelles molécules sont à venir et en cours d'essais.

Composition du Jury :

Président : Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Docteur Olivier FARCHI

Docteur David NUNES

Docteur Frédéric WALLYN

Directeur de thèse : Professeur Alexis CORTOT