

**MEMOIRE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISÉES**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 08 avril 2016**

**Par Mme. DURIEZ Coralie**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990**  
**tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**LA CONCURRENCE DES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE SECTEUR**  
**DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE APPLIQUÉE AU DOMAINE DE**  
**L'ONCOLOGIE THORACIQUE**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. André TARTAR, Professeur à la faculté de pharmacie de Lille 2

**Assesseur(s) :** Mme Hélène GRAS, Professeur à la faculté de pharmacie de Lille 2  
M. Thomas GARNIER, Chef de produit, AstraZeneca



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice- présidents :

Professeur Alain DUROCHER

Professeur Régis BORDET

Professeur Eric KERCKHOVE

Professeur Eric BOULANGER

Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Damien CUNY

Professeur Benoit DEPREZ

Professeur Murielle GARCIN

Monsieur Pierre RAVAUX

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Professeur Damien CUNY

Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :

Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseur en charge de la pédagogie

Dr. Annie Standaert

Assesseur en charge de la recherche

Pr. Patricia Melnyk

Assesseur délégué à la scolarité

Dr. Christophe Bochu

Assesseur délégué en charge des  
relations internationales

Pr. Philippe Chavatte

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique

Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

---

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique

M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie
	<b>GRAVE</b>		
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique

M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

---

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

---

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

---

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

---

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

---

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude envers les membres de mon jury de thèse :*

**A mon directeur de thèse, M. le Professeur André Tartar,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'assurer la présidence du jury. Je vous suis reconnaissante pour le temps que vous m'avez accordé et pour les conseils que vous m'avez donnés tout au long de la rédaction de cette thèse.

**A M. Thomas Garnier,**

Je tiens à te remercier pour toute ton aide et pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. J'ai été ravie de travailler avec toi. J'ai beaucoup appris et j'ai particulièrement apprécié ta présence et ta bonne humeur. Tu m'as beaucoup soutenu et a toujours été présent pour me conseiller dans la rédaction de cette thèse.

**A Mme le Professeur Hélène Gras,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail et d'avoir accepté de prendre du temps pour participer à cette thèse.

*Ensuite, je voudrais témoigner ma plus sincère reconnaissance à tous ceux qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail et de mes études :*

**A l'équipe AstraZeneca,**

Mes remerciements vont à Laurent Faugère, ancien Directeur de la Business Unit Specialty Care chez AstraZeneca, à Madame Delphine Galezowski, chef de gamme en Oncologie-Infectiologie et à l'ensemble de l'équipe Oncologie-Infectiologie chez AstraZeneca. Je vous remercie de m'avoir accueillie chaleureusement dans l'équipe et de m'avoir donné une grande liberté dans la gestion de mes projets.

**Aux professeurs et membres de la faculté de pharmacie de Lille 2,**

Je vous exprime ma gratitude pour m'avoir transmis votre savoir tout au long de mes années universitaires.

**A ma famille,**

Merci pour votre infaillible soutien, votre présence et vos encouragements.

**A mes amis,**

Je souhaite vous remercier, j'ai énormément partagé et grandi durant mes années universitaires à vos côtés : Manon Leplat, Sophie Fournier, Hélène Six, Manon Prévot, Valentine Ripert, Maud Lesage, Julie Trolle, Violette Launoy, Charles Cracco et César Lambin.

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>12</b>
<b>TABLES DES FIGURES</b> .....	<b>14</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>16</b>
<b>LEXIQUE</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>I. LE MARCHÉ DES CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES ET L'ÉMERGENCE DES THERAPIES CIBLÉES DANS LEUR PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>23</b>
<b>1. États des lieux du cancer bronchique en France</b> .....	<b>23</b>
a) Épidémiologie du cancer bronchique sur le marché français.....	23
b) Physiopathologie des cancers bronchiques.....	27
c) Classification des cancers bronchiques.....	29
d) Prise en charge des CBNPC.....	34
<b>2. Les altérations moléculaires de la tumeur et leurs recherches en pratique</b> .....	<b>36</b>
a) Caractérisation moléculaire d'une tumeur.....	36
b) Les mutations activatrices de l'EGFR.....	37
c) Autres types d'altérations moléculaires dans le CBNPC.....	43
d) La recherche d'altérations moléculaires.....	45
<b>3. Le marché des thérapies ciblées dans le cancer bronchique non à petites cellules avec mutations activatrices de l'EGFR et l'apparition de résistances acquises</b> .....	<b>52</b>
a) Les thérapies ciblées chez les patients mutés EGFR : inhibiteurs de tyrosine kinase...52	
b) La stratégie thérapeutique.....	55
c) Résistance aux traitements ITK anti-EGFR.....	58
d) Alternative à la rebiopsie : les biopsies liquides.....	62
<b>II. LES ACTEURS CLÉS AU SEIN DE CE MARCHÉ</b> .....	<b>66</b>
<b>1. Les ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> génération : Iressa® et Tarceva®</b> .....	<b>66</b>
a) Découverte des ITK de 1 <sup>ère</sup> génération.....	66
b) Géfitinib (ZD1839, Iressa®).....	67
c) Erlotinib (OSI774, Tarceva®).....	78
<b>2. Les ITK anti-EGFR de 2<sup>ème</sup> génération : Giotrif®</b> .....	<b>84</b>
a) Développement des ITK de 2 <sup>ème</sup> génération.....	84

b) Afatinib (BIBW-2992, Giotrif®) .....	84
c) Limites à l'utilisation des ITK de deuxième génération .....	92
<b>3. Les ITK anti-EGFR de 3<sup>ème</sup> génération .....</b>	<b>93</b>
a) Une nouvelle génération très attendue.....	93
b) Les molécules les plus avancées dans leur développement.....	93
c) Limites à l'utilisation des ITK de 3 <sup>ème</sup> génération.....	96
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>98</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>100</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>116</b>

## TABLES DES FIGURES

Figure 1. Incidence et mortalité des trois cancers les plus fréquents chez l'homme estimés en 2012. ....	24
Figure 2. Incidence et mortalité des trois cancers les plus fréquents chez la femme estimés en 2012. ....	24
Figure 3. Publicité pour des cigarettes pour les Lucky Strike, années 1930. ....	26
Figure 5. Les caractéristiques fondamentales du cancer. ....	29
Figure 7. Classification moléculaire en fonction de leur fréquence dans le cancer bronchique (Barlési ASCO 2013). ....	37
Figure 8. Structure schématique des récepteurs de la famille ERBB. ....	38
Figure 10. Les voies de signalisation intracellulaires. ....	40
Figure 11. Conséquences des mutations activatrices et non activatrices sur le récepteur de l'EGF. ....	41
Figure 12. Mutations de l'EGFR et leurs fréquences. ....	42
Figure 14. Évolution du nombre de recherche de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon. ....	48
Figure 15. Parcours pour la réalisation du test EGFR entre les différents acteurs : biopsy flow. ....	51
Figure 16 Fixation de l'ATP ou d'un ITK anti-EGFR dans le site actif du récepteur à l'EGF. ....	53
Figure 17. Affinité de l'ATP et des ITK anti-EGFR au récepteur à l'EGF en fonction de son statut mutationnel. ....	54
Figure 18. . Stratégie de prise en charge des carcinomes non épidermoïde métastatique en première ligne de traitement. ....	56
Figure 19. Stratégie de prise en charge des carcinomes non épidermoïde métastatique en deuxième ligne de traitement. ....	57
Figure 20. Stratégie de prise en charge des carcinomes non épidermoïde métastatique en troisième ligne de traitement. ....	58
Figure 21. Fréquences relatives des différents mécanismes de résistance acquise. ....	60

Figure 22. Affinité à l'ATP et aux ITK anti-EGFR au récepteur à l'EGF en fonction de son statut mutationnel.....	60
Figure 23. Schéma expliquant l'hypothèse de l'impact de la mutation de résistance aux ITK anti-EGFR par la mutation T790M. ....	61
Figure 24. Principe de prélèvement d'une biopsie liquide.....	64
Figure 25. Méthodes de détection des mutations de l'ADN sur le tissu tumoral et les biopsies liquides. ....	64
Figure 26. Structure du pharmacophore 4-anilinoquinazoline.....	66
Figure 27. Structure chimique de la molécule de géfitinib : 4-(3-chloro-4fluoroanilino)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline. ....	68
Figure 28. Modélisation de la mutation EGFR sur le site de liaison à l'ATP. ....	69
Figure 29. Pourcentage d'activation des récepteurs EGFR dans le temps après ajout du ligand EGF en fonction du statut mutationnel du récepteur. ....	71
Figure 30. Pourcentage d'activation des récepteurs EGFR en fonction du statut mutationnel du récepteur et de la concentration en géfitinib. ....	72
Figure 31. Courbes de Kaplan Meier des différents sous-groupes : A/population globale incluse dans l'étude, B/population avec mutations activatrices de l'EGFR, C/population sans mutation activatrice de l'EGFR, D/population avec un statut EGFR inconnu.....	73
Figure 32. Structure chimique de la molécule d'erlotinib : N-53-éthynylphényl)-6,7-bis(2-méthoxyéthoxy)quinazolin-4-amine. ....	78
Figure 33. Liaison de l'erlotinib avec le récepteur EGFR en fonction de son statut mutationnel.....	79
Figure 34. Structure chimique de la molécule d'afatinib : N-[4-[(3-chloro-4-fluorophényl)amino]7-[[[3S]-tetrahydro-3-furanyl]-6-quinazoliny]-4-(diméthylammonium), (2E)-, (2Z)-2-butenedioate(1 :2). ....	85
Figure 35. Programme de développement LUX-Lung de l'erlotinib dans le cancer bronchique non à petites cellules par Boehringer Ingelheim. ....	87
Figure 36. Structure chimique de la molécule AZD9291. ....	94
Figure 37. Structure chimique de la molécule rociletinib.....	95

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification TNM des cancers.....	34
Tableau 2. Classification par stade des cancers bronchiques.....	35
Tableau 3. Exemples de techniques de séquençage.....	51
Tableau 4. Evaluation de la réponse tumorale par les critères RECIST.....	60
Tableau 5. Essai HERMICID (HER1 Mutation In Circulating DNA) par Vallée et al. dont l'objectif est de déterminer la fiabilité de l'ADN plasmatique et de l'ADN sérique lors de réalisation de tests moléculaires.....	64
Tableau 6. Effets indésirables les plus fréquents de grade 3 en fonction de l'étude clinique.....	102

# LEXIQUE

ADNtc : acide désoxyribonucléique tumoral circulant

AKT : homologue humain de l'oncogène viral v-akt

ALK : anaplastic lymphoma kinase

AMM : autorisation de mise sur le marché

AREG : amphiregulin

ARMS : Amplification Refractory Mutation System

ATP : Adénosine triphosphate

AXL : nom d'un récepteur à la tyrosine kinase

BCL : B-Cell Lymphoma 2

BEAMing : Beads, Emulsion, Amplification and Magnetics

Biopsy flow : circuit pour la recherche de la mutation EGFR

BIM : Bcl-2 Interacting Mediator of cel death

BTC : betacellulin

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : cancer bronchique à petites cellules

Cf : confer

EGFR : epidermal growth factor receptor

EMT : Epithelial-Mesenchymal Transition

EPR : epiregulin

ERK : Extracellular-signal Regulated Kinase

GAS6 : Growth Arrest-Specific 6

HER2 : human epidermal growth receptor-2

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

IC50 : Concentration de l'inhibiteur causant 50% d'inhibition

IDEAL : Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung cancer

IGFR : Insulin-like Growth Factor Receptor

INCa : Institut National du Cancer

ITK anti-EGFR : inhibiteur de tyrosine kinase avec mutations activatrices de l'EGFR

JAK : Janus Kinase

LL : étude LUX-Lung

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MEK : nom d'une kinase

MG : médecin généraliste

mTOR : mechanistic Target Of Rapamycin

NGS : Séquençage nouvelle génération

p53 : tumor protein p53

PAP : Pyrophosphorolysis-Activated Polymerization

PCR : Polymerase Chain Reaction

PI3K : Phosphoinositide-3-kinase

PKC : Protein kinase C

PLC : Phospholipase C

PTEN : Phosphatase and TENSin

PS : performance status

RAS : nom dérivé d'un oncogene

RAF : protein RAF

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SG : survie globale

SOS : Son of Sevenless

SRC : nom d'un dérivé d'un oncogène

SSP : survie sans progression

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

TAM-seq : Tagged-Amplicon Deep Sequencing

VEGFR : Vascular Epidermal Growth Factor Receptor

# INTRODUCTION

Le marché de l'oncologie thoracique est un marché mondial complexe, dynamique et de plus en plus concurrentiel.

Au cours de ces dernières années, les avancées technologiques ont permis de mieux connaître les mécanismes à l'origine des cancers, aussi bien au niveau des voies de signalisation intracellulaires qu'au niveau moléculaire.<sup>1</sup> Ces avancés ont permis de faire des progrès significatifs dans la recherche et le développement de traitement anticancéreux et de mettre à la disposition des patients plusieurs médicaments efficaces dont les thérapies dites ciblées.<sup>2</sup>

Le but des thérapies ciblées est de garantir une meilleure sélectivité et de diminuer les effets secondaires en ciblant une altération moléculaire précise. On parle de médecine personnalisée, de médecine moléculaire ou plus récemment, de médecine de précision.

Dans le cancer du poumon, de nombreuses altérations moléculaires ont été mises en évidence. Parmi ces altérations, les mutations activatrices de l'EGFR sont fréquentes et font l'objet de nombreux travaux.

AstraZeneca a mis sur le marché en 2009 la première thérapie ciblée pour le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), connue sous le nom d'Iressa® (géfitinib). Depuis, deux nouveaux traitements sont arrivés sur le marché, il s'agit de Tarceva®, développé par les laboratoires Roche, et de Giotrif®, commercialisé par Boehringer Ingelheim. Ces médicaments appartiennent à la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase du récepteur à l'EGF (ITK anti-EGFR) de première et deuxième génération.

Cependant, la progression tumorale sous ITK-EGFR des patients atteints de CBNPC reste un vrai défi. En effet, tous les patients vont malheureusement progresser de manière inéluctable et développer des mutations de résistances. Parmi elles, une mutation apparaît chez 60% des patients. Les mécanismes de cette résistance acquise impliquent l'existence d'altérations géniques dynamiques au cours de la progression tumorale, avec l'émergence d'un clone tumoral résistant porteur d'une mutation supplémentaire.

L'arrivée des ITK de 3ème génération ciblant cette mutation de résistance vont offrir une nouvelle ligne de traitement et vont changer radicalement la prise en charge de ces patients.

Dans cet environnement concurrentiel et ce marché de niche, quelles sont les stratégies à adopter par AstraZeneca pour conserver sa position de leader dans le cancer bronchique non à petites cellules avec mutation EGFR ?

Pour répondre à cette problématique, nous verrons premièrement le marché des cancers bronchiques non à petites cellules et l'émergence de thérapies ciblées.

Deuxièmement, nous parlerons du positionnement des acteurs clés au sein de ce marché.

# I. LE MARCHÉ DES CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES ET L'ÉMERGENCE DES THERAPIES CIBLÉES DANS LEUR PRISE EN CHARGE

## 1. États des lieux du cancer bronchique en France

### a) Épidémiologie du cancer bronchique sur le marché français

- *Chiffres clés*<sup>3</sup>

Dans le monde, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent aussi bien en matière d'incidence qu'en mortalité avec 1,35 million de nouveaux cas par an et 1,18 million de décès. Les taux les plus élevés sont retrouvés en Europe et en Amérique du Nord.

En France, le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer.

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer en France est estimé à 355 000. Les hommes sont les plus touchés avec 200 000 nouveaux cas contre 155 000 nouveaux cas chez la femme.

Parmi tous les cancers, le cancer bronchique se situe au 4<sup>ème</sup> rang en matière d'incidence avec 39 495 nouveaux cas estimés en 2012 en France métropolitaine (soit 11,12% des cancers). Chez l'homme, les trois cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, le cancer du poumon puis le cancer du côlon-rectum (cf. figure 1). De même, chez la femme, il s'agit des cancers du sein, du côlon-rectum puis du poumon (cf. figure 2).

Contrairement au cancer de la prostate et du sein, le cancer du poumon reste une maladie de très mauvais pronostic. Il est le cancer le plus meurtrier chez l'homme avec 21 326 décès estimés en 2012 (soit 75% de décès) en France et le deuxième plus meurtrier chez la femme avec 8 623 décès estimé en 2012 (soit 76% de décès). On

remarque que, chez la femme, le cancer du poumon est en progression constante avec une incidence multipliée par 7 au cours des 30 dernières années.

La survie est de l'ordre de 10% à 5 ans.

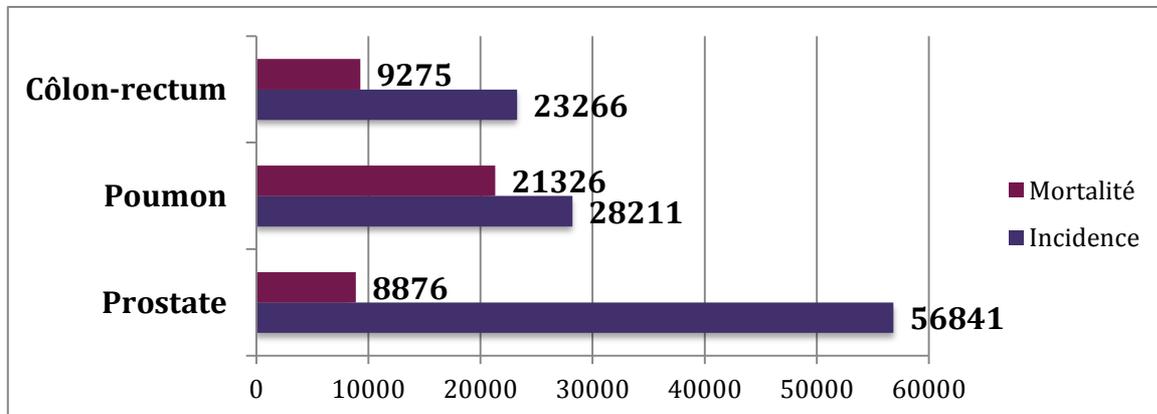


Figure 1. Incidence et mortalité des trois cancers les plus fréquents chez l'homme estimés en 2012.

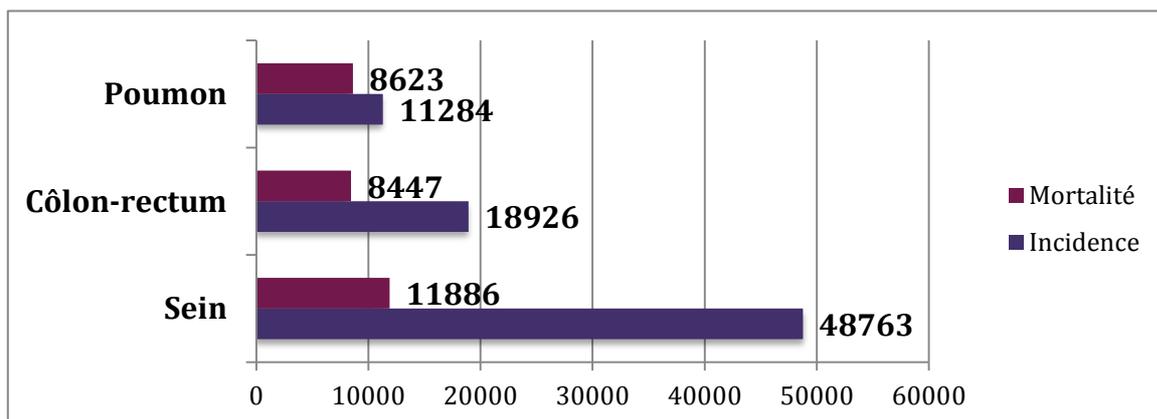


Figure 2. Incidence et mortalité des trois cancers les plus fréquents chez la femme estimés en 2012.

- *Les causes<sup>4</sup>*

Derrière ce pronostic défavorable, il existe plusieurs facteurs de risque au développement d'un cancer du poumon. D'autres facteurs interviennent également dans le développement du cancer comme les facteurs biologiques, génétiques ou sociaux tels que le sexe, le niveau social et l'âge.

Les facteurs de risques

La principale cause de cancer du poumon est le tabac.

D'après une estimation française, le nombre de décès annuel par cancer du poumon attribuables au tabac est d'environ 26 400, soit près de 90%. On remarque également que, contrairement aux hommes, la mortalité par cancer du poumon chez la femme augmente de façon importante. Cette tendance se justifie par une consommation de tabac de plus en plus importante chez les femmes.

Les autres facteurs de risques sont :

- les radiations ionisantes comme le radon (le radon est un gaz radioactif issu de la désintégration de l'uranium, responsable de 5 à 10% des décès par cancer du poumon), les rayons X et gamma,
- les facteurs alimentaires et nutritionnels et plus particulièrement les compléments alimentaires à base de bêta-carotène,
- les produits chimiques professionnels et environnementaux comme l'exposition au béryllium, au cadmium, au chlorure de vinyl, aux cristaux de silice, à l'amiante...

En revanche, il existe quelques rares facteurs protecteurs du cancer du poumon comme les fruits dû à leur composition riche en antioxydants.

Il apparaît aussi que, même si le tabac est la première cause de survenue d'un cancer, certains facteurs génétiques confèrent une plus grande susceptibilité au développement d'un cancer bronchique.

### Le sexe

L'incidence et la mortalité ont tendance à diminuer chez les hommes depuis 2005 alors qu'elles sont en forte augmentation depuis les années 1980 chez les femmes. Ces évolutions contrastées sont essentiellement liées au fait que la consommation tabagique est en déclin chez l'homme alors qu'elle augmente chez la femme.

Ceci peut être en partie expliqué par la stratégie marketing des cigarettiers qui visent les femmes.

Dans les années 30, la stratégie commerciale est l'argument de minceur, comme sur cette publicité (cf. figure 3) où est écrit « Pour garder une silhouette mince. Prenez une Lucky, plutôt qu'une sucrerie ».



Figure 3. Publicité pour des cigarettes pour les Lucky Strike, années 1930.

À partir des années 1960, la cigarette devient un véritable accessoire de mode (paquets décorés à assortir avec sa tenue, forme « slim », goût « léger »), elle donne à la femme un côté chic et sexy. Cette publicité de 1972 (cf. figure 4) pour les Virginia Slims (cigarettes spécialement conçues pour les femmes) montre une femme épanouie et sensuelle avec le slogan « Tu as fait un long chemin chérie ».



Figure 4. Publicité pour des cigarettes Virginia Slims, 1972.

### Le niveau social

Les populations « défavorisées » présentent plus de facteurs de risque (tabagisme, antécédents familiaux) et plus de comorbidités (en particulier cardio-respiratoire).

### L'âge

Lors des 10 dernières années, on remarque une augmentation légère de l'âge au diagnostic et également une très nette élévation du nombre d'adénocarcinomes.

- *Les signes cliniques*<sup>5</sup>

Les signes cliniques du cancer bronchique ne sont pas spécifiques de cette maladie, ce qui peut retarder le diagnostic des patients.

Certains symptômes sont considérés comme fréquents, on les retrouve chez un patient sur deux. Ils comprennent des problèmes respiratoires ainsi qu'un état général changeant, dont :

- Toux ou majoration d'une toux de bronchite chronique,
- Douleurs importantes aiguës ou chroniques (exemple : point de côté, douleurs à l'épaule),
- Hémoptysie (expectoration de sang venant des voies aériennes),
- Perte de poids,
- Perte d'appétit,
- Infections pulmonaires répétitives (pneumonie ou bronchite),
- Fatigue persistante et inhabituelle.

D'autres symptômes sont moins fréquents, dont :

- Modification ou extinction de voix persistante (liée à la compression d'un nerf jouant un rôle dans le fonctionnement des cordes vocales),
- Affaissement ou faiblesse de la paupière d'un œil uniquement, plus ou moins accompagné d'un rétrécissement de la pupille (syndrome de Claude-Bernard Horner),
- Respiration sifflante (due à une compression de la trachée et des grosses bronches),
- Difficulté à respirer (due à la présence non normale de liquide soit dans la cavité pleurale qui contient les poumons (pleurésie) soit entre les deux feuillets du péricarde (péricardite)).

## b) *Physiopathologie des cancers bronchiques*<sup>6,7</sup>

Les cancers bronchiques se développent selon un processus multi-étapes.

Au cours de leur développement, les cellules bronchiques peuvent acquérir des altérations génétiques et épigénétiques au niveau des gènes clés de la tumorigénèse (mutations, amplifications géniques, perte d'allèles, instabilités chromosomiques, surexpression de gènes). La majorité des altérations restent latentes voir régressent. Cependant, pour un petit nombre, les altérations vont progresser, les cellules épithéliales bronchiques ayant acquis ces altérations génétiques seront capables de proliférer de façon anormale et intense et ainsi créeront des amas de cellules appelés le cancer.

De nombreux agents oncogènes environnementaux ou professionnels (comme ceux présents dans la fumée du tabac), peuvent induire l'initiation des cellules situées dans les bronches ou dans les alvéoles.

La fréquence et le type d'altération diffèrent en fonction de l'histologie du cancer.

Ainsi, les cellules cancéreuses vont acquérir six propriétés (cf. figure 5):

- indépendance face aux facteurs de croissances : autorisant la cellule à une prolifération active et soutenue, ceci même en l'absence de signaux mitogènes.
- insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire : dans la cellule normale, les signaux antiprolifératifs vont contrôler sa prolifération. Pour les cellules tumorales, les altérations acquises empêchent ce blocage.
- capacité d'échapper à l'apoptose : suite à l'inactivation des gènes inducteurs de l'apoptose ou à la surexpression de gènes inhibiteurs de l'apoptose.
- acquisition d'un pouvoir répliatif illimité : échappement à la sénescence répliatif.
- capacité à induire une néoangiogénèse : mécanisme qui permet de créer de nouveaux vaisseaux sanguins pour apporter les besoins en oxygène et en nutriments à la tumeur.

- acquisition du pouvoir métastasant : donne à la cellule tumorale la capacité de s'implanter à distance de son tissu originel et ainsi de coloniser de nouveaux tissus et/ou organes. Les cellules du cancer peuvent se détacher de la tumeur d'origine et rejoindre la circulation sanguine et lymphatique pour se propager dans d'autres parties du corps et ainsi former des métastases. Les métastases peuvent être osseuses ou viscérales. Le danger des métastases est qu'elles ne sont pas visibles aux examens dans un premier temps, en effet elles doivent atteindre une taille critique pour pouvoir être détectées.

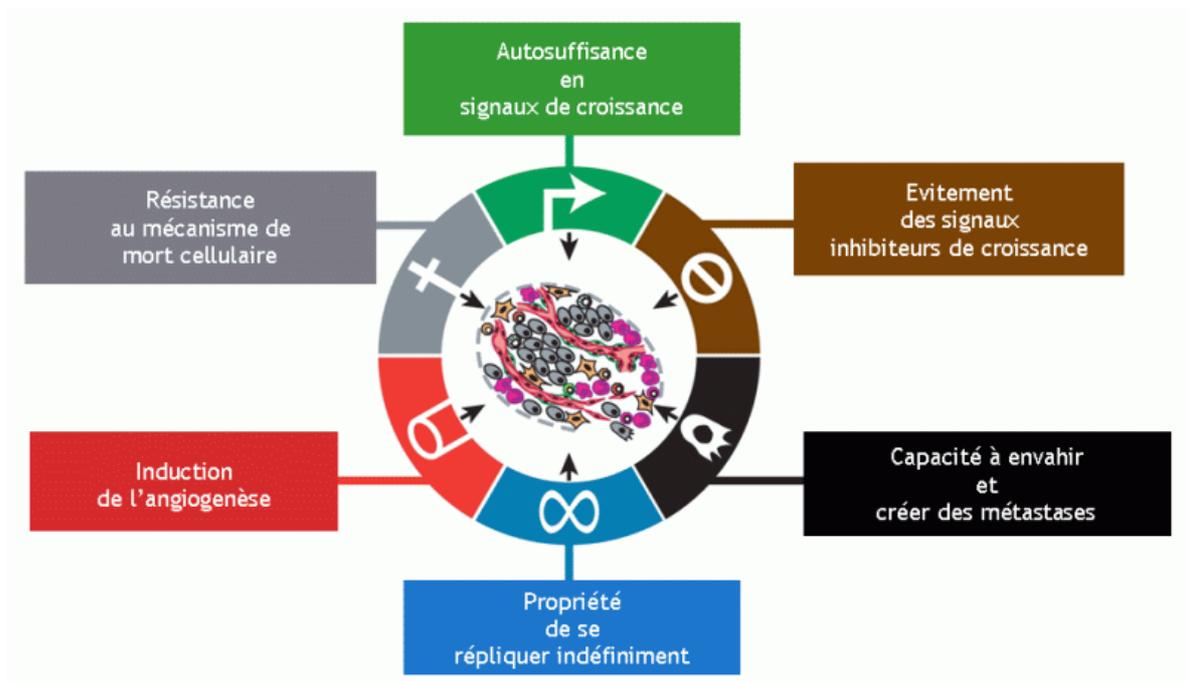


Figure 5. Les caractéristiques fondamentales du cancer.

### c) Classification des cancers bronchiques

- *La classification histologique des cancers bronchiques*<sup>8,9</sup>

La classification histologique d'un cancer permet de déterminer le type de cancer en fonction de son apparence et de son comportement. Le type histologique est déterminé au microscope au moment du diagnostic. En plus des caractéristiques physiques des

cellules cancéreuses, il est important de connaître leurs fréquences de division et leur tendance à se propager dans différents endroits du corps humain.

Ce classement histologique des cancers joue un rôle important pour savoir quel traitement utiliser et pour prévoir l'évolution de la maladie.

Les cancers du poumon sont classés en deux grandes catégories : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) comportant trois sous-groupes de cancer et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC).

Cette distinction est nécessaire car les deux types de cancer ont des caractéristiques très différentes tels que l'origine, la fréquence des métastases, le temps de doublement ou encore la sensibilité aux différents traitements.

Leur incidence est représentée sur le schéma ci-dessous (cf. figure 6).

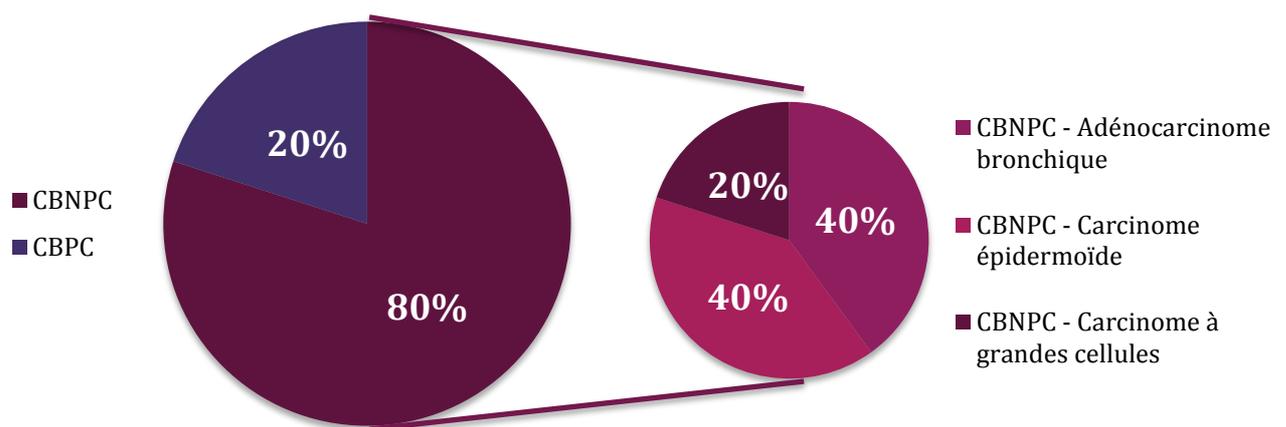


Figure 6. Histologie des cancers bronchiques et leurs pourcentages.

Le CBNPC représente 75 à 80% des cancers bronchiques. Il existe trois types de tumeurs en fonction du type de cellules concernées :

- Adénocarcinome bronchique
  - Il s'agit du type histologique le plus fréquent
  - On le retrouve surtout chez les femmes et les personnes n'ayant jamais fumé

- Généralement il n'y a pas de manifestations cliniques avant d'arriver au stade métastatique
- Une résection chirurgicale est possible en fonction du stade
- Carcinome épidermoïde
  - C'est le deuxième plus fréquent
  - On le retrouve principalement chez l'homme
  - Il prend naissance au niveau de l'épithélium bronchique et à une croissance lente
  - Les symptômes apparaissent plus rapidement à cause de l'obstruction bronchique
  - Il n'a pas de forte tendance à former des métastases
  - La résection chirurgie est normalement possible
- Carcinome à grandes cellules
  - C'est le moins fréquent parmi les cancer bronchique non à petites cellules
  - On le retrouve plus fréquemment chez les hommes
  - Il est associé à la propagation de métastases par voie sanguine et lymphatique
  - La résection chirurgicale n'est pas possible dû fait du taux élevé de métastases

Les CBPC sont plus rares, ils ne représentent que 20 à 25% de l'ensemble des cancers bronchiques. Contrairement aux CBNPC, ils constituent une entité quasi-homogène. La principale cause de développement de ce cancer est le tabac. Le CBPC est très agressif avec un temps de doublement des cellules cancéreuses très important et un risque élevé d'apparition de métastases viscérales et non viscérales. Le CBPC a un très mauvais pronostic.

- *La classification TNM<sup>10</sup>*

La classification TNM est une classification internationale permettant d'évaluer le stade d'un cancer. Dans le cancer bronchique, le système TNM est une référence pour classer l'ampleur de la propagation d'un cancer utilisé par les cliniciens et les pathologistes. Elle définit le stade histopathologique d'extension d'une tumeur.

Cette classification a été inventée à la fin de la Seconde Guerre Mondiale, la première édition dans le cancer bronchique a été publiée en 1978 et les dernières modifications datent de 2009 (7<sup>ème</sup> édition).

La classification est présentée dans le tableau ci-dessous et prend en compte trois critères :

- T signifie Tumeur et représente la taille de la tumeur,
- N est l'initiale de Node qui veut dire ganglion en anglais,
- M correspond à Métastase et signale la présence ou non de métastases.

Classification TNM proposée par l'IASLC
<b>T - Tumeur primitive</b>
TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis : Carcinome in situ
T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est à dire pas la bronche souche)
T1a : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T1b : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2 : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes * :
<ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène</li> <li>• invasion de la plèvre viscérale</li> <li>• présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.</li> </ul>
T2a : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b : Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins
T3 : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures

<p>suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la caréna sans l’envahir ; ou associée à une atélectasie ou d’une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d’un nodule tumoral distinct dans le même lobe</p> <p>T4 : Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d’un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint</p>
<p><b>N – Ganglions lymphatiques régionaux</b></p>
<p>NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués</p> <p>N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale</p> <p>N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct</p> <p>N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires</p> <p>N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux</p>
<p><b>M – Métastase à distance</b></p>
<p>MX : les métastases à distance n’ont pas pu être évaluées</p> <p>M0 : absence de métastase à distance</p> <p>M1 : métastase à distance</p> <p>M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin</p> <p>M1b : métastase à distance</p>

*Tableau 1. Classification TNM des cancers.*

De la même façon que pour la classification histologique, cette classification histopathologique intervient également sur le choix thérapeutique pour le patient. La combinaison des trois critères TNM permet d’établir des stades numérotés de zéro à quatre.

La classification par stades dans la 7 <sup>ème</sup> édition			
<b>Cancer occulte</b>	TX	N0	M0
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade IA</b>	T1a,b	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Stade IIIB</b>	T4	N2	M
	Tout t	N3	M0
<b>Stade IV</b>	Tout t	Tout N	M1

*Tableau 2. Classification par stade des cancers bronchiques.*

Cependant, cette classification TNM répond essentiellement à des critères chirurgicaux et non moléculaires.

Une nouvelle classification est prévue pour 2016 dans le cancer bronchique, proposé par l'IASLC, afin de répondre au mieux à la pratique clinique. Les changements concerneront en majorité le critère T (Tumeur), ainsi que des précisions sur les stades précoces et métastatiques. Notamment, la prise en compte du testing moléculaire sera intégrée.<sup>11</sup>

#### d) Prise en charge des CBNPC<sup>12</sup>

Il existe aujourd'hui trois armes thérapeutiques pour le traitement du CBNPC. Il s'agit de la chirurgie, de la radiothérapie et des traitements médicamenteux (c'est-à-dire la chimiothérapie et les thérapies ciblées).

Le choix du traitement dépend de la situation du patient et est choisi lors de réunions spéciales entre médecins dites RCP (réunions de concertation pluridisciplinaires) en se basant sur des recommandations de bonnes pratiques.

La proposition de traitement se base sur deux classes de critères :

- les critères concernant le patient,

Dans cette catégorie on retrouve l'âge du patient, son état général, les comorbidités associées (si le patient a d'autres maladies ou non) et les traitements qui y sont joints.

- les critères concernant le cancer,

Cette catégorie comprend l'histologie du cancer, la classification TNM, la présence ou non d'altération moléculaire et le type d'altération moléculaire.

## 2. Les altérations moléculaires de la tumeur et leurs recherches en pratique

### a) Caractérisation moléculaire d'une tumeur<sup>13,14,15</sup>

Nous venons de voir dans la partie I.1 que le cancer du poumon est induit par l'exposition à des oncogènes qui induisent une accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques.

L'identification de ces altérations codant pour des protéines impliquées dans les processus de survie et de prolifération cellulaire a radicalement changé la compréhension du cancer bronchique et a permis de mettre en évidence de nombreux biomarqueurs moléculaires impliqués dans le cancer.

En effet, l'analyse moléculaire des tumeurs montre clairement qu'à une même entité anatomo-clinique, ici le cancer bronchique, correspondent des anomalies moléculaires variées.

A ce jour, les principales mutations découvertes dans le domaine de l'oncologie thoracique concernent des récepteurs membranaires, mais peuvent également toucher des protéines, des enzymes... par exemple, on retrouve les mutations de l'EGFR, les mutations de KRAS et la translocation ALK. Elles se retrouvent principalement dans les adénocarcinomes.

Récemment, de nouvelles altérations moléculaires ont été mises en évidence comme les mutations de BRAF, la mutation HER2 ou de PI3K et les translocations de ROS1.

Leurs fréquences, leurs localisations et leurs dépistages sont très variables (cf. figure 7).

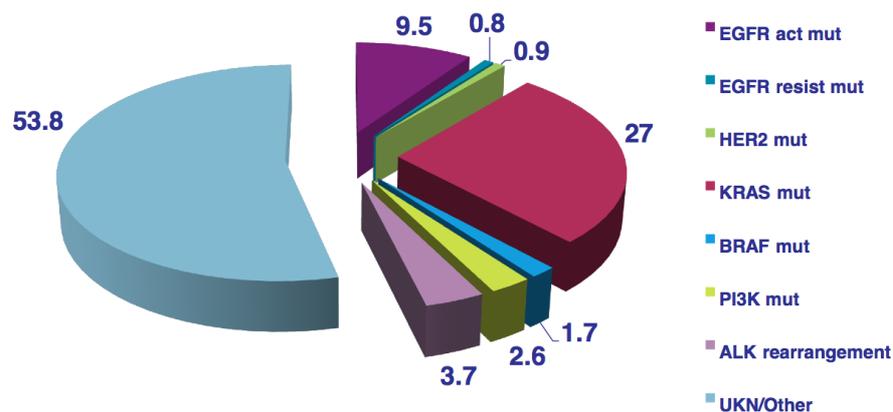


Figure 7. Classification moléculaire en fonction de leur fréquence dans le cancer bronchique (Barlési ASCO 2013).

Les altérations moléculaires vont perturber l'homéostasie tissulaire par différents mécanismes :

- Par activation d'une protéine
  - Surexpression d'une protéine dont le site actif est normal : amplification génique (exemple : amplification de MET), translocation entraînant l'expression d'une protéine anormale (exemple : translocation EML4-ALK)
  - Mutation activatrice du site actif (exemple : mutation de l'EGFR)
- Par inactivation d'une protéine inhibitrice
  - Mutation inactivatrice (exemple : mutation de PTEN)

## b) Les mutations activatrices de l'EGFR

- *Les récepteurs à l'EGF et leurs rôles*<sup>1617,18,19</sup>

Le récepteur de l'EGF (=EGFR) est un récepteur à tyrosine kinase exprimé à la surface de tous les tissus épidermoïdes. L'EGFR fait partie de la famille de récepteurs membranaires HER, également appelés ERBB. Cette famille comporte 4 membres : HER1/ERBB1/EGFR, HER2/ERBB2, HER3/ERBB3 et HER4/ERBB4.

Le gène du récepteur de l'EGF est situé au niveau du bras court du chromosome 7 en 7p12.

La structure des récepteurs de l'ERBB comprend trois domaines distincts (cf. figure 8):

- une partie extracellulaire constituée de 621 acides aminés (4 domaines L1, L2, CR1 et CR2). Ce sont notamment les domaines L1 et L2 qui permettent la fixation du ligand,
- un domaine transmembranaire de 24 acides aminés, hydrophobe, permettant l'ancrage du récepteur dans la membrane plasmique,
- et un domaine intracellulaire de 542 acides aminés. Il est composé d'un domaine juxtamembranaire ayant un rôle dans la régulation de l'activité des récepteur, le domaine catalytique tyrosine kinase et une extrémité C-terminal possédant cinq sites de phosphorylation.

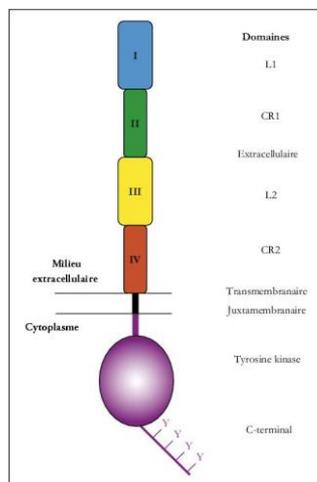


Figure 8. Structure schématique des récepteurs de la famille ERBB.

L'EGFR a un rôle majeur dans la transduction du signal cellulaire. Dans les cellules normales, l'EGFR est activé par la fixation de son ligand sur la partie extracellulaire du récepteur.

Les ligands de l'EGFR sont l'EGF, TGF- $\alpha$ , AREG, HB-EGF, BTC et EPR.

Cette fixation va induire un changement de conformation puis une dimérisation du récepteur formant ainsi un dimère actif. En effet, ces récepteurs ne sont actifs que sous forme de dimère dont la composition (homodimère si deux récepteurs identiques s'associent ou hétérodimère si deux récepteurs différents s'associent) et le type de ligand fixé, joue un rôle dans la diversification des signaux intracellulaires et dans le potentiel carcinogène.

La dimérisation entraîne la formation d'une poche appelée « site actif » dans la partie intracellulaire. Le site actif est composé d'une poche principale (ou grand lobe) et d'une poche hydrophobe secondaire (ou petit lobe). L'ATP se fixe dans la poche principale (cf. figure 9) grâce à son adénine qui s'ancre dans le site actif de la kinase en formant deux liaisons hydrogènes. L'ATP n'occupe pas la poche hydrophobe.

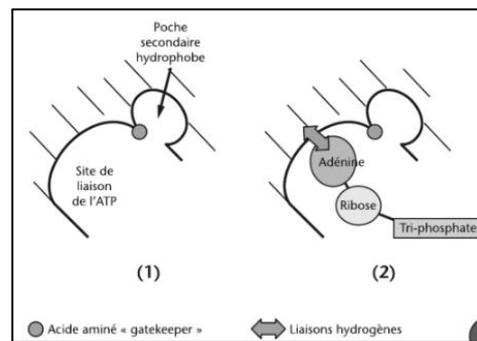


Figure 9. Représentation schématique du site actif de la tyrosine kinase du récepteur ERBB1.

Ainsi, les résidus tyrosines au niveau de l'extrémité C-terminale s'auto-phosphorylent grâce à l'enzyme tyrosine kinase qui transfère des groupements phosphates de l'ATP aux tyrosines.

Les tyrosines phosphorylées vont, à leur tour, activer de nombreux effecteurs. Les effecteurs recrutés (protéines ou kinases) seront à leur tour phosphorylés. De là va se produire une cascade d'activation intracellulaire par l'activation de plusieurs voies de signalisation tel que la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR, la voie de signalisation JAK/STAT, la voie de signalisation RAS/MAPK... (cf. figure 10). Comme nous pouvons le voir dans la figure 10, les différentes réactions ne s'enchainent pas linéairement mais interagissent pour former un réseau : chaque protéine a son activité modulée par plusieurs molécules et agit sur différentes cibles. Ainsi, les voies de signalisation ne sont pas indépendantes les unes des autres mais interagissent entre elles pour aboutir à la croissance, la prolifération et le contrôle de la mort cellulaire.

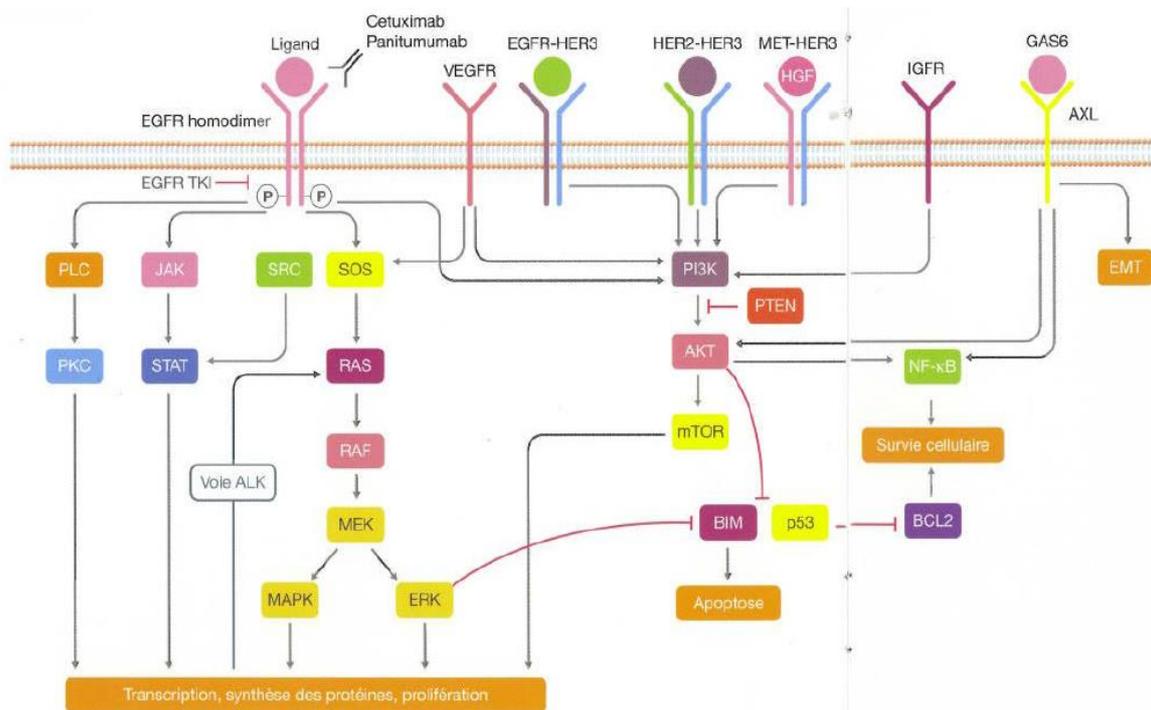


Figure 10. Les voies de signalisation intracellulaires.

L'EGFR a donc un rôle dans la croissance, la survie, l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaire. Toute dérégulation du complexe EGFR/ligand peut avoir un rôle dans la tumorigénèse pulmonaire, entraînant la progression dans le cycle cellulaire, l'inhibition de l'apoptose et l'induction de l'angiogénèse.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la dérégulation de ce récepteur :

- la surexpression de ligand
- la surexpression de l'EGFR
- des mutations de l'EGFR (ce sont les mutations activatrices de l'EGFR qui nous intéressent)
- l'hétérodimérisation de l'EGFR
- la régulation défectueuse de l'EGFR

Ainsi, une cellule tumorale se distingue d'une cellule normale sur le plan quantitatif (exemple : surexpression des récepteurs de l'EGFR) et qualitatif (exemple : mutations

activatrices de l'EGFR qui donne une présensibilisation de certaines personnes à développer un cancer).

- *Les mutations activatrices de l'EGFR<sup>20,21,22</sup>*

Une mutation activatrice se définit par sa capacité à activer de façon constitutive l'activité un récepteur, qui transmet alors les ordres de prolifération sans avoir reçu de facteur de croissance.

Dans le cancer du poumon, le gène de l'EGFR situé sur le chromosome 7 (7p12), devient oncogénique par acquisition d'une mutation activatrice et permet ainsi la survenue du cancer (cf. figure 11).

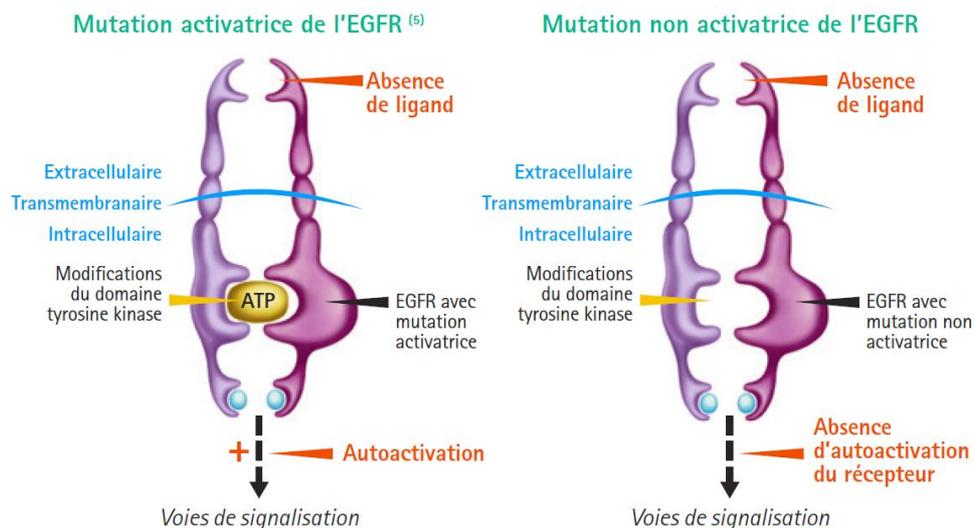


Figure 11. Conséquences des mutations activatrices et non activatrices sur le récepteur de l'EGF.

Il existe plusieurs mutations activatrices du récepteur EGF. Elles sont localisées au niveau des exons 18 à 21 du gène de l'EGFR qui codent le plus souvent pour le domaine tyrosine kinase du récepteur et en particulier pour la région du site de fixation de l'ATP : délétion de l'exon 19 (=del19), mutation de l'exon 21 (ex : L858R), mutation de l'exon 20 (ex : T790M) et mutation de l'exon 18 (ex : G719X).

Les principales mutations connues sont plus fréquemment la délétion de l'exon 19 et la mutation de l'exon 21 p.L858R avec une prévalence supérieure à 85%. Les variants del19 et L858R induisent une activation des voies STAT3, 5 et AKT à l'origine de la prolifération cellulaire.

Les différentes mutations de l'EGFR sont représentées ci-dessous (cf. figure 12) :

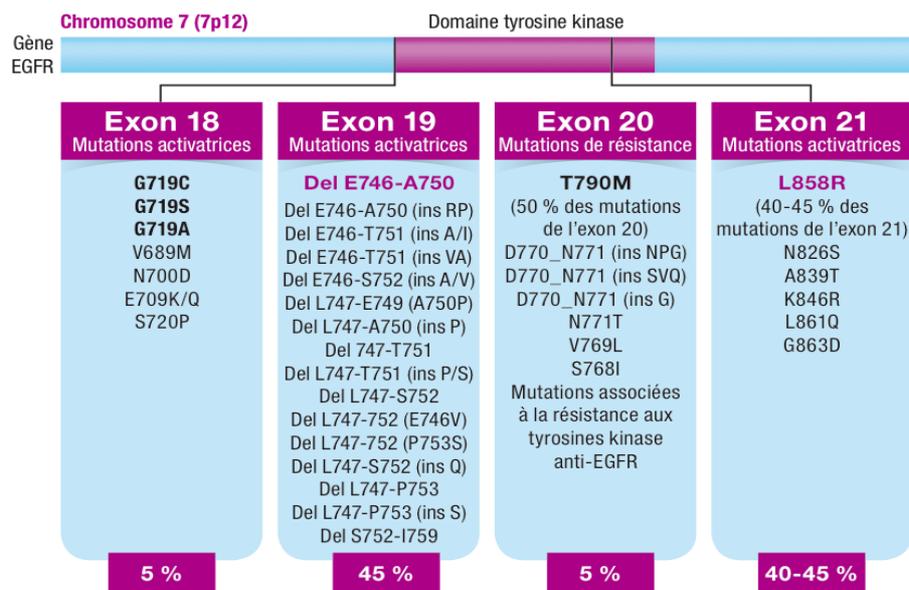


Figure 12. Mutations de l'EGFR et leurs fréquences.

Ces mutations rendent accessible en permanence le site catalytique intracellulaire du récepteur à l'ATP et permettent ainsi l'autophosphorylation des résidus tyrosine même en l'absence d'un signal mitogène et en l'absence d'une dimérisation du récepteur. Il en résulte une amplification de la réponse et une activation des récepteurs.

- *La population*<sup>23</sup>

Les mutations de l'EGFR ont été identifiées dès les années 2004, elles sont présentes dans 10% des cancers bronchiques de la population caucasienne et dans 40% des cancers bronchiques de la population asiatique. Elles conduisent à une survie accrue des cellules tumorales, à leur prolifération et à la dissémination de métastases.

En France, étant donné que l'on estime le nombre de nouveau cas de cancer du poumon à environ 39 000 patients par an, on peut considérer que le pool de patient atteint de CBNPC avec une mutation activatrice de l'EGFR est d'approximativement 3 900 patients.

Les mutations de l'EGFR sont plus fréquentes chez les non-fumeurs (40% chez les non-fumeurs contre 7% chez les fumeurs), sachant que la prévalence de la mutation est encore plus importante chez les non-fumeurs non-exposés au tabagisme passif. Les mutations de l'EGFR sont également plus retrouvées chez les patients atteints d'un adénocarcinome (16% contre 3% chez les patients avec un non-adénocarcinome) et chez les femmes (17% chez les femmes contre 6% chez les hommes).

### c) Autres types d'altérations moléculaires dans le CBNPC

- *Translocation ALK<sup>24</sup>*

- Les réarrangements de ALK

Le récepteur ALK est une protéine à activité tyrosine kinase qui n'est pas exprimé dans le tissu pulmonaire normal mais qui est impliqué dans le développement du système nerveux.

Dans le cancer du poumon, c'est en 2007 qu'a été mis en évidence une translocation anormale au niveau d'un chromosome de la protéine ALK entraînant une fusion des gènes ALK avec l'EML4 aboutissant à l'apparition de la protéine ALK-EML4. Cette protéine possède des propriétés d'activation de la prolifération cellulaire.

De la même façon que pour l'EGFR, l'activation de la tyrosine kinase ALK par translocation constitue un mécanisme oncogène impliqué dans l'apparition de cancer.

- La population

Cette translocation n'est retrouvée que dans 3 à 7% de tous les CBNPC. Sur le plan histologique, elle s'observe majoritairement chez les patients ayant un adénocarcinome ainsi que chez les patients jeunes, peu ou non-fumeurs.

- *Mutation KRAS*

- La mutation<sup>25,26</sup>

Les protéines RAS sont impliquées dans le relais et l'amplification des signaux intracellulaires déclenchés par l'activation de récepteurs à tyrosine kinase, comme l'EGFR.

La protéine KRAS appartient à la famille de gènes RAS et fonctionne comme un interrupteur on/off avec un état actif et un état inactif. La mutation de KRAS bloque cette protéine en configuration active ce qui entraîne la production d'un signal indépendant de l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase. Les mutations KRAS sont retrouvées le plus souvent dans les tumeurs sans mutation de l'EGFR.

- La population<sup>27,28</sup>

Les mutations du gène KRAS sont relativement fréquentes, elles sont présentes dans 20% des cancers bronchiques et sont significativement associées à la prise de tabac, aux populations caucasiennes et aux adénocarcinomes.

- *Mutations de BRAF*

- La mutation<sup>29</sup>

La protéine BRAF, protéine à activité sérine/thréonine kinase, est un facteur clé dans la voie RAS. Elle est activée par la protéine KRAS entraînant ainsi une cascade de signalisation induisant la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Les mutations de BRAF ont, quant à elles, été identifiées dans le cancer de la peau avec une fréquence plus élevée que dans les cancers bronchiques.

- La population<sup>30</sup>

Elles sont présentes dans 2 à 4,9% des cancers du poumon et plus fréquemment dans les adénocarcinomes.

Dans les CBNPC, les mutations de BRAF se rencontrent chez les fumeurs actifs ou sevrés avec une discrète prépondérance féminine (61%).

- *Mutation PI3K*

- La mutation<sup>31</sup>

L'enzyme PI3K joue un rôle fondamental dans les processus cellulaires essentiels, tels que la croissance, la différenciation, la survie et la prolifération cellulaire. Il existe 3 classes de PI3K, parmi celles-ci, les PI3K de classe IA s'avèrent être principalement impliquées dans la pathogénèse des cancers humains.

- La population<sup>32,33</sup>

Ces mutations sont retrouvées dans 2 à 8 % des adénocarcinomes et 16% des épidermoïdes bronchiques. Cette mutation est, par ailleurs, retrouvée dans jusqu'à 20% des cancers colorectaux, 21% des cancers gastriques, 35% des cancers du sein. Elles se rencontrent chez des fumeurs comme des non-fumeurs et ne sont pas exclusives des mutations EGFR, K-Ras, B-Raf, ni des réarrangements ALK.

- *Mutation de HER2*

- La mutation<sup>34</sup>

HER2 est un récepteur tyrosine kinase de la famille de l'EGFR.

Les mutations somatiques connues concernent essentiellement des insertions dans l'exon 20 du gène. Ces altérations géniques sont analogues à celles retrouvées dans le gène du récepteur au facteur de croissance épidermique, l'EGFR, et entraînent une activation constitutive du récepteur et des voies de signalisation oncogéniques induites.

- La population<sup>35</sup>

Depuis longtemps, la surexpression du récepteur HER2 a été identifiée dans 20% des cancers du sein. On retrouve également cette mutation dans 2% des CBNPC et préférentiellement chez les patients porteurs d'un adénocarcinome, non-fumeurs et de sexe féminin.

#### d) La recherche d'altérations moléculaires

- *Le rationnel de rechercher les altérations moléculaires*<sup>36</sup>

Aujourd'hui, la subdivision des CBNPC ne permet pas à elle seule de définir le meilleur traitement pour un patient donné. Il est également nécessaire de valider la présence d'altérations moléculaires permettant l'utilisation de thérapies ciblées.

La découverte des mutations au niveau de gènes, codant pour des molécules de signalisation impliquées dans la prolifération et la survenue de cellules cancéreuses (mutation EGFR, translocation ALK, mutation BRAF...), a révolutionné la prise en charge et la compréhension de la maladie. En ciblant ces protéines mutées et en les inhibant, la prolifération peut alors cesser et/ou induire la mort des cellules. Les chercheurs ont

donc commencé à développer des nouveaux traitements ciblant ses anomalies génétiques.

Ces thérapies, appelées thérapies ciblées, ont permis d'élever la durée moyenne de survie à plus de deux ans pour certaines populations de patients. En l'absence de traitement, la durée moyenne de survie des patients atteints de CBNPC métastatique est de 4 à 6 mois. L'introduction de la chimiothérapie palliative à base de cisplatine, quant à elle, a fait passer la durée moyenne de survie à 8–12 mois, soit deux fois moins que pour les thérapies ciblées. En conséquence, de grands efforts et de grands espoirs sont placés dans le développement de nouvelles thérapies ciblées.

Pour certaines mutations, il existe déjà des thérapies ciblées. Pour les autres, de nombreux essais cliniques testant de nouvelles molécules dirigées sur ces mutations sont en cours.

La recherche de ces biomarqueurs est devenue une nécessité stratégique dans la pratique quotidienne des oncologues pour guider l'attitude thérapeutique et choisir le meilleur traitement. C'est aussi une nécessité pour l'industrie pharmaceutique pour développer le bon médicament pour le bon patient.

- *Les plates-formes de génétiques moléculaires en France*<sup>37,38</sup>

En France, la recherche de mutation est réalisée au sein des 28 plates-formes de génétique moléculaire des cancers (cf. figure 13).



Figure 13. Localisation des 28 plates-formes de génétique moléculaire en France.  
-formes de génétique moléculaire en France.

La mise en place de ces plates-formes hospitalières a été initiée en 2006 sous la responsabilité de l'INCa, elles rassemblent plusieurs laboratoires pouvant appartenir à différents établissements qui travaillent en étroite collaboration afin de garantir la qualité et la fiabilité des tests entrepris.

Les plates-formes offrent des techniques innovantes de génétique moléculaire permettant des examens moléculaires à la recherche de mutations ciblées. Les principaux acteurs du domaine ont été d'une grande réactivité quant à la mise en place de ces examens.

En effet, il est indispensable de faire bénéficier pour chaque patient, sur l'ensemble du territoire français, d'un égal accès aux tests « compagnons ». Un test « compagnon » est défini comme test diagnostique permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est considéré comme « compagnon » d'utilisation du traitement. Ils doivent être effectués en respectant des conditions de qualité optimales et de délais de rendu des résultats acceptables avec la prise en charge des patients.

En 2012, 78 000 tests ont été réalisés pour 63 000 patients, en majorité pour les mutations de l'EGFR, les mutations de KRAS, les translocations d'ALK ou encore les amplifications d'HER2.

Le délai moyen pour réaliser la recherche de mutation au sein du laboratoire est de 8 jours (au 3<sup>ème</sup> trimestre 2012). Ce délai varie de façon importante selon le laboratoire et ne prend pas compte du temps nécessaire à la réception des prélèvements ni du temps nécessaire au rendu des résultats au patient. C'est pourquoi le temps entre le diagnostic du cancer et le résultat du test peut être long pour le patient.

- *Circuit pour la recherche des mutations de l'EGFR<sup>39,40,41,42,43</sup>*

Concernant plus précisément ce test EGFR, les efforts des pathologistes, biologistes moléculaires et cliniciens ont permis en moins de 18 mois de faire passer la

détermination des mutations du récepteur à l'EGF de moins de 1 296 examens réalisés en 2008 à 22 359 en 2012 (cf. figure 14).

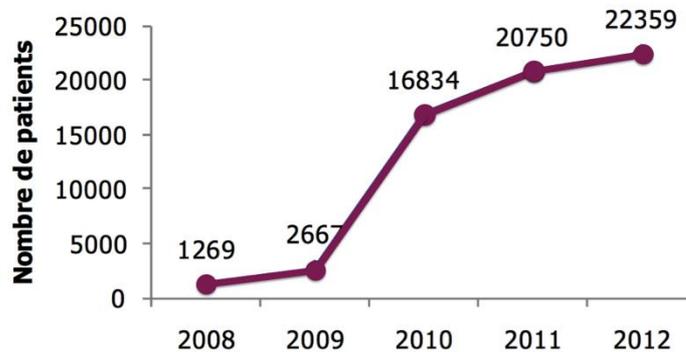


Figure 14. Évolution du nombre de recherche de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon.

En 2010, les recommandations de l'INCa pour la recherche de mutations de l'EGFR sont :

- Les mutations activatrices les plus fréquentes sont à rechercher systématiquement et prioritairement : délétion sur l'exon 19 et mutation p.L858R sur l'exon 21.
- D'autres mutations activatrices peuvent être recherchées soit d'emblée soit secondairement en fonction du contexte clinique : mutations sur l'exon 18 et mutation p.L861Q de l'exon 21.

Au-delà des plates-formes, la réalisation de ces tests nécessite la mobilisation de différents acteurs :

- l'oncologue ou le pneumo-oncologue

Il intègre dans sa stratégie thérapeutique la demande de recherche des mutations de l'EGFR.

L'oncologue (ou pneumo-oncologue) fait systématiquement une demande de prélèvement par l'endoscopiste, le radiologue ou le chirurgien pour le diagnostic histopathologique. Il doit préciser en amont que la recherche de mutation de l'EGFR est souhaitée si le diagnostic de CBNPC est confirmé.

Dans un second temps, si le diagnostic est bien confirmé, l'oncologue (ou pneumo-oncologue) doit veiller à ce que le matériel tumoral soit bien adressé par le pathologiste à la plate-forme de biologie moléculaire pour effectuer les tests et que les résultats lui soient transmis dans les meilleurs délais.

Avec ses résultats, il pourra établir le traitement à utiliser, dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

- l'endoscopiste, le radiologue ou le chirurgien

Ils sont impliqués dans l'obtention de prélèvements tumoraux. Les prélèvements seront soit récupérés sur la pièce opératoire si le patient a été préalablement opéré de sa tumeur pulmonaire ou d'une métastase, soit récupéré par biopsie ou cytologie. Cette recherche de mutations nécessitent d'avoir accès à du matériel de qualité pour faire les tests. Il est également recommandé d'effectuer un nombre important de prélèvement pour disposer de suffisamment de matériel.

En cas de maladie avancé, afin d'être le moins invasif possible, seul la localisation la plus accessible est biopsiée. Il est rare d'avoir des prélèvements multi-sites pour un même patient. Or il a été démontré qu'il existe une hétérogénéité des altérations moléculaires retrouvées intra tumorales entre les métastases et leur tumeur primitive. Il est donc préférable de tester aussi bien la tumeur que les métastases quand cela est possible.

Les endoscopistes, radiologues ou chirurgiens adressent les prélèvements au pathologiste.

- le pathologiste

Il assure le diagnostic histologique du cancer et la procédure pré-analytique.

Le pathologiste réalise les lames pour le diagnostic histo-pathologique mais également pour la biologie moléculaire (fixation, inclusion, coupe et coloration HES). Le diagnostic histo-pathologique doit être privilégié.

Le matériel doit être bien sélectionné puis préparé pour être envoyé au biologiste. Pour cela, il convient de fournir le plus de cellules tumorales possibles en précisant au biologiste la taille du prélèvement et le % approximatif de cellules tumorales, ainsi que le type de prélèvement et le fixateur utilisé.

- le biologiste

Il permet un rendu du test dans des délais et une fiabilité compatibles avec la prise en charge clinique des malades.

L'analyse du matériel envoyé par le biologiste nécessite l'utilisation de techniques de biologie moléculaire comprenant toutes deux étapes communes : l'extraction des acides nucléiques et l'amplification génétique de la région à analyser.

Les procédés d'extraction sont très variables mais comportent 3 étapes communes qui sont le déparaffinage, la digestion par la protéinase K (permet la digestion des structures cellulaires) et l'extraction de l'ADN par précipitation ou utilisation d'une colonne d'affinité.

L'identification des mutations peut ensuite être réalisée par différentes méthodes. La méthode utilisée dépend en grand partie des équipements des plates-formes de génétique moléculaire, des réglementations et des expertises locales.

Deux méthodes sont possibles : les techniques de séquençage sans a priori pour une détection de l'ensemble des mutations des exons 18 à 21, et les techniques alternatives au séquençage pour une détection ciblée des mutations les plus fréquentes (cf. tableau 3).

	Détection sans a priori	Détection ciblée
PCR/Séquençage	x	
PyroSéquençage	x	
PCR/HRM/DHPLC	x	
PCR/Discrimination allélique		x
SnapShot™		x
PCR-RFLP/Analyse de fragment		x

*Tableau 3. Exemples de techniques de séquençage.*

Le biologiste envoie ensuite ses résultats au pathologiste afin qu'il l'intègre dans son compte-rendu d'analyse de la pièce opératoire et/ou de la biopsie, avec le nom du responsable des analyses moléculaires.

Le résultat est communiqué au clinicien par le pathologiste qui a porté le diagnostic de CBNPC : présence d'une mutation, absence de mutation ou résultat ininterprétable.

En conclusion, les étapes clés de la recherche des mutations de l'EGFR ainsi que les acteurs principaux sont représentés sur la figure 15, c'est ce que l'on appelle le « biopsy flow » c'est-à-dire le circuit pour la recherche de la mutation EGFR.

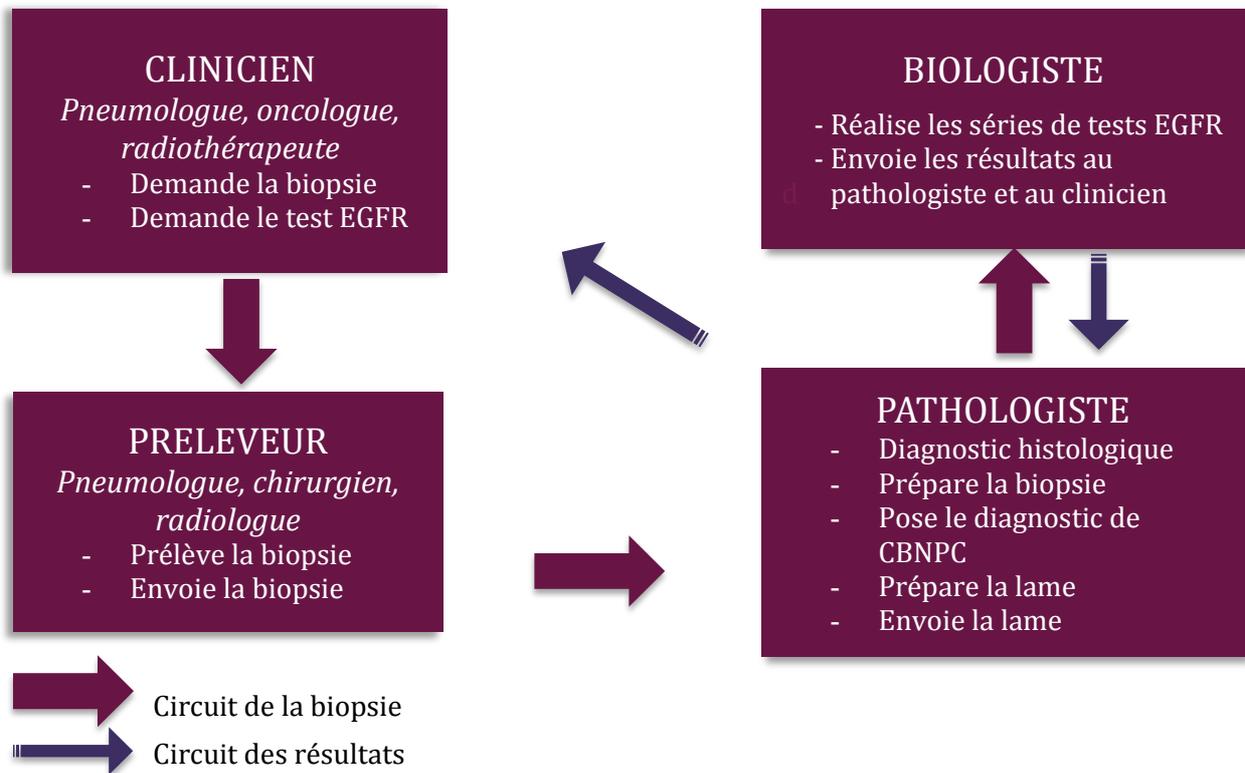


Figure 15. Parcours pour la réalisation du test EGFR entre les différents acteurs : biopsy flow.

### 3. Le marché des thérapies ciblées dans le cancer bronchique non à petites cellules avec mutations activatrices de l'EGFR et l'apparition de résistances acquises

a) Les thérapies ciblées chez les patients mutés EGFR : inhibiteurs de tyrosine kinase<sup>44,45,46</sup>

- *Les inhibiteurs de tyrosine kinase*

Les tyrosines kinases, étant des « interrupteurs moléculaires » impliqués dans la signalisation cellulaire, sont des cibles logiques d'une thérapie anticancéreuse « ciblée ». Inhiber la tyrosine kinase permet d'inhiber l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'EGFR.

Ainsi, des ITK anti-EGFR (inhibiteurs de tyrosine kinase du récepteur à l'EGF) ont été développés.

Actifs par voie orale, les ITK anti-EGFR agissent au niveau intracellulaire en bloquant de façon réversible ou irréversible la fixation de l'ATP au sein de la poche à ATP du récepteur. Pour cela, les ITK anti-EGFR vont entrer en compétition avec l'ATP pour leur fixation sur le site actif du récepteur de l'EGFR. Contrairement à l'ATP, les ITK anti-EGFR vont interagir à la fois avec la poche principale et la poche hydrophobe secondaire (cf. figure 16). Les inhibiteurs seront réversibles s'ils forment des liaisons faibles hydrogènes (1 à 3 liaisons), ou ils seront irréversibles en formant des liaisons covalentes.

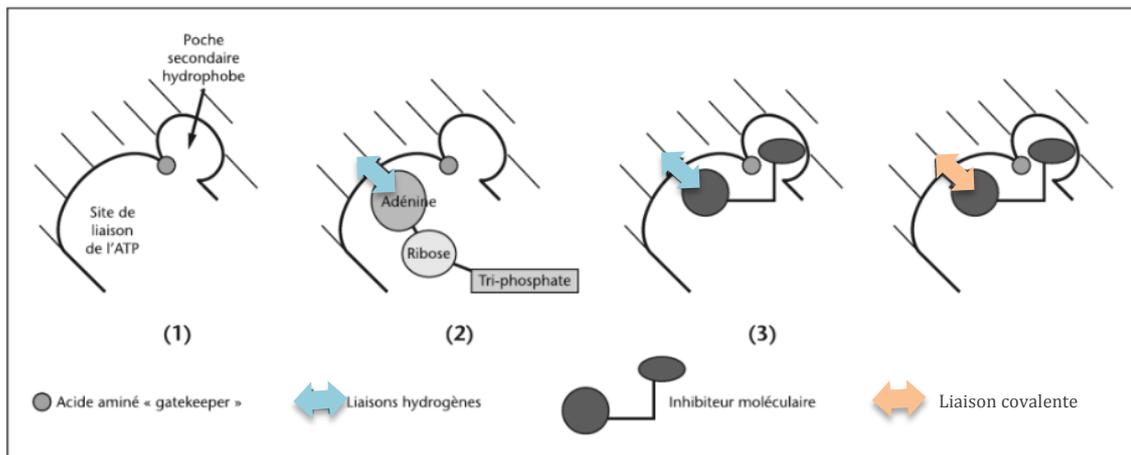


Figure 16 Fixation de l'ATP ou d'un ITK anti-EGFR dans le site actif du récepteur à l'EGF.

Nous avons vu dans la partie I. 2. b) que l'ATP est utilisé pour fournir des groupements phosphate dans l'étape de phosphorylation des différents substrats. Ainsi les ITK anti-EGFR, en empêchant la fixation de l'ATP, empêchent les étapes de phosphorylation, ce qui inhibe la prolifération, la survie et la migration cellulaire.

- *La sensibilité des ITK anti-EGFR pour les mutations activatrices de l'EGFR*

Les mutations activatrices de l'EGFR sont prédictives d'une bonne réponse thérapeutique sous traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (ITK anti-EGFR).

La sensibilité particulière des tumeurs présentant une mutation activatrice de l'EGFR aux ITK anti-EGFR a été associée à deux éléments majeurs :

- L'existence d'une mutation activatrice entraîne l'activation illimitée de la voie de transduction de l'EGFR. De ce fait, bloquer ce signal doit en théorie bloquer la prolifération cellulaire.<sup>47</sup>
- Les mutations activatrices de l'EGFR, en modifiant la conformation spatiale du site ATP, induisent une augmentation de l'affinité pour les ITK anti-EGFR au détriment de l'ATP (cf. figure 17)<sup>48</sup>

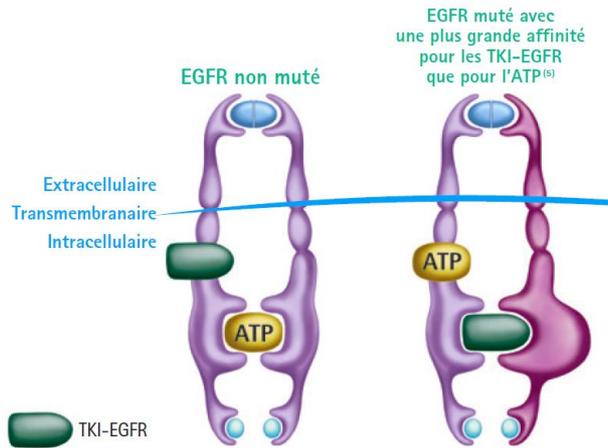


Figure 17. Affinité de l'ATP et des ITK anti-EGFR au récepteur à l'EGF en fonction de son statut mutationnel.

Les mutations classiques L858R et del19 induisent toutes les deux des modifications structurales dans la poche ATP associées à une affinité augmentée pour les ITK anti-EGFR. Elles permettent d'espérer une réponse thérapeutique aux ITK anti-EGFR dans plus de 70% des cas. Cependant, les délétions 19 sont associées à une meilleure SG par comparaison à la mutation L858R chez les patients traités par ITK anti-EGFR.

La mutation S781I plus rare pourrait être associée à une bonne réponse aux ITK anti-EGFR.

La réponse aux ITK anti-EGFR par les variants G719S et L861Q est inférieure à celle des variants classiques L858R et del19.

De plus, les mutations de l'exon 20 (5% des variants) ne sont pas associées à une bonne réponse au traitement.

Ainsi, la recherche de mutations chez les patients atteints d'un cancer du poumon est primordiale afin d'adapter le traitement, c'est ce qu'on appelle la médecine personnalisée ou encore la médecine de précision.

- *Les molécules disponibles*

Il existe aujourd'hui trois thérapeutiques appartenant à cette classe dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR ayant obtenu une AMM en France.

- le géfitinib (Iressa®), développé par les laboratoires AstraZeneca, est un ITK anti-EGFR de première génération. C'est le premier à entrer sur le marché pour le traitement des patients mutés EGFR en 2009.
- l'erlotinib (Tarceva®), mis sur le marché par les laboratoires Roche, est également un ITK anti-EGFR de première génération. Il obtient une AMM pour le traitement des patients mutés EGFR en 2011. Il devient alors le premier concurrent d'Iressa®.
- l'afatinib (Giotrif®) est commercialisé par Boehringer Ingelheim depuis août 2014. C'est un ITK anti-EGFR de deuxième génération initialement développé pour avoir une action sur les mutations de résistance T790M (pour plus d'informations sur les mutations de résistance T790M cf partie I. 3.c).

La prise en charge du patient dépend de la présence ou non de la mutation, mais aussi de son état général suivant différents paramètres.

## b) La stratégie thérapeutique<sup>49,50</sup>

Bien qu'il existe des recommandations nationales et européennes, les réseaux de cancérologie en France émettent généralement leurs propres référentiels régionaux.

- *En 1<sup>ère</sup> ligne*

En première ligne de traitement, pour les patients porteurs d'une tumeur EGFR mutée, le choix d'un ITK-EGFR ou d'une chimiothérapie est discuté. Les recommandations de l'ESMO de 2014 préconisent de préférence l'utilisation d'un ITK anti-EGFR en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement avec le plus haut niveau de preuve (IA).

Une méta-analyse récente montre que les taux de réponse sous ITK-EGFR sont supérieurs lorsqu'ils sont utilisés en première ligne plutôt qu'en seconde, mais sans amélioration de la survie globale.

Les professionnels de santé du réseau régional de cancérologie de lorraine ont élaboré un référentiel en prenant compte des recommandations nationales. Ce travail a mis en place les stratégies thérapeutiques en première ligne métastatique (cf. figure 18).

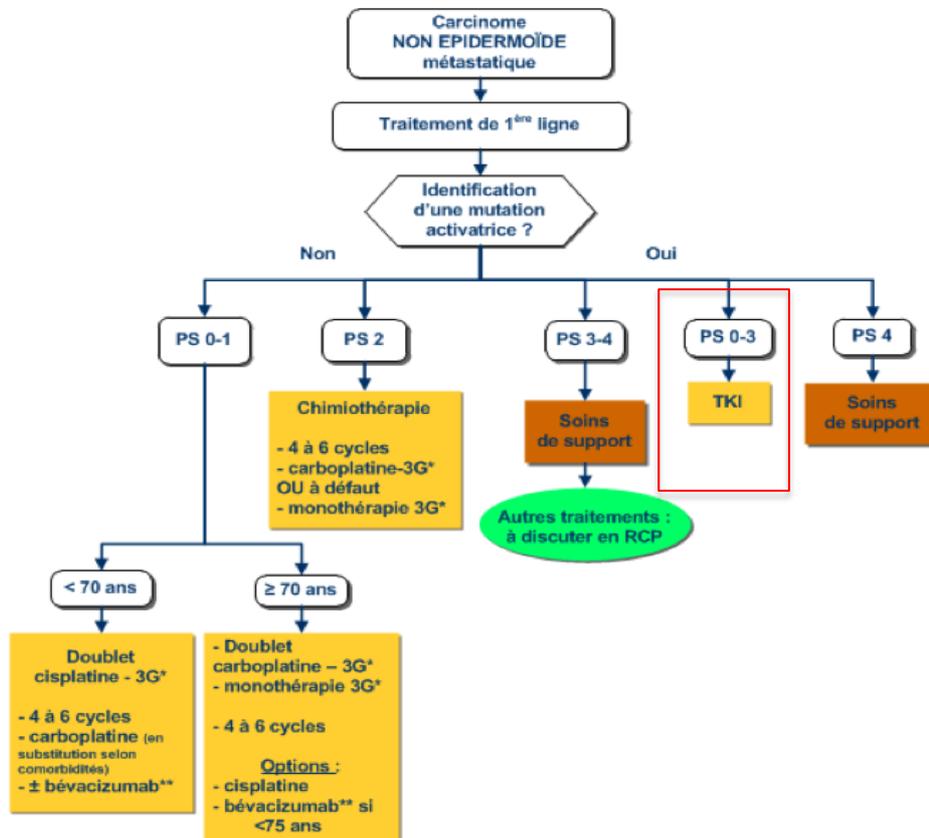


Figure 18. . Stratégie de prise en charge des carcinomes non épidermoïde métastatique en première liane de traitement.

\*3G : molécules de troisième génération : docétaxel, paclitaxel, pemetrexed, vinorelbine.

\*\*indications bévécizumab : selon critères cliniques et radioscannographiques.

- *En 2<sup>ème</sup> ligne*

En deuxième ligne, tous les patients porteurs d'une tumeur EGFR mutée doivent recevoir un ITK anti-EGFR, si celui-ci n'a pas été administré en première ligne jusqu'à progression ou un traitement symptomatique en fonction de leur PS.

Le référentiel du réseau régional de cancérologie de lorraine a également établi les stratégies de prise en charge pour la 2<sup>ème</sup> ligne métastatique (cf. figure 19).

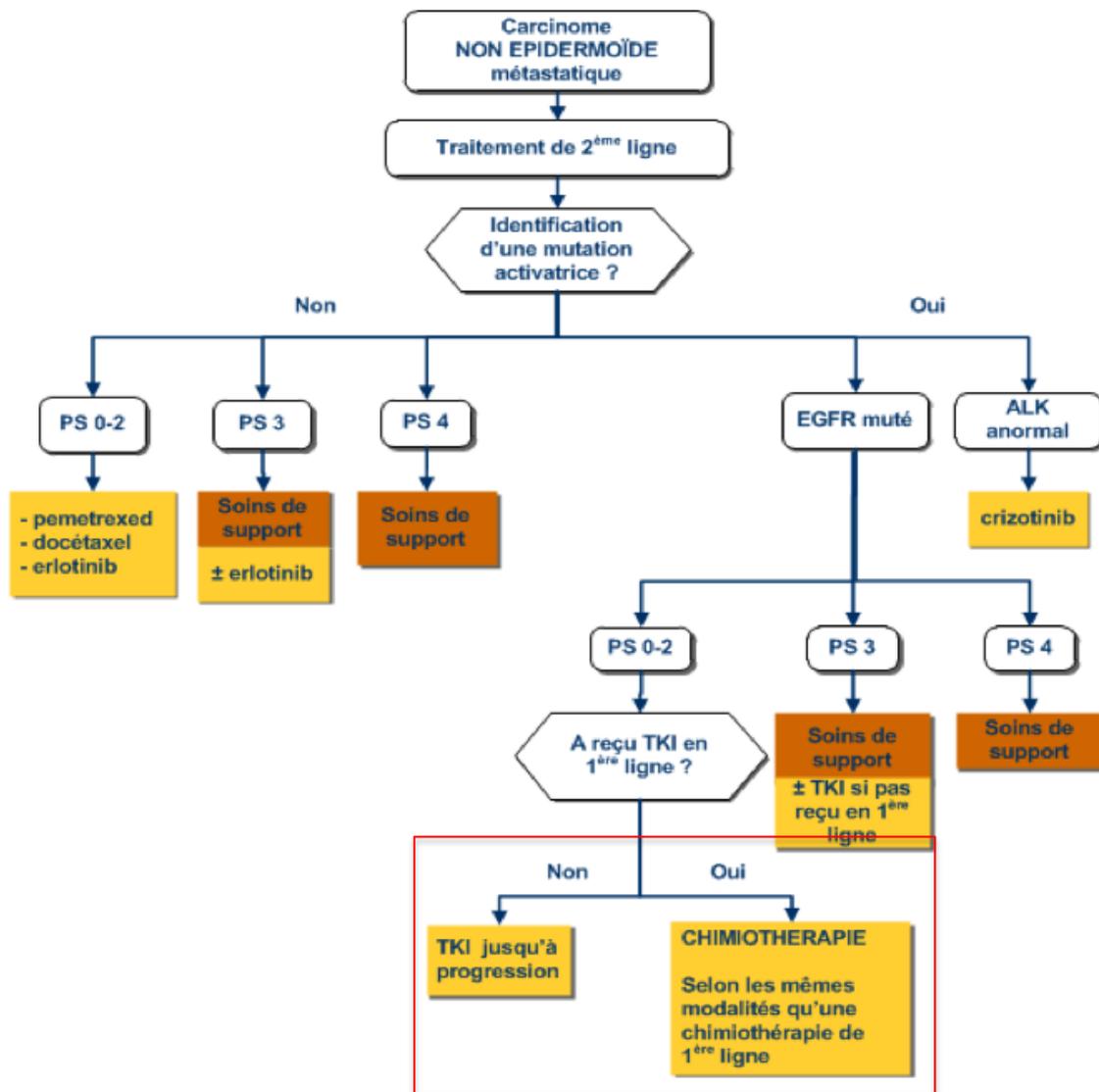


Figure 19. Stratégie de prise en charge des carcinomes non épidermoïde métastatique en deuxième ligne de traitement.

- *En 3ème ligne*

Les pressions de sélection exercées par les médicaments étant différentes, la ré-émergence de clones sensibles est possible à distance de la rechute.

Ceci est par exemple le cas chez les patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement de ALK, pour lesquels il existe une re-sensibilisation à la molécule crizotinib (premier inhibiteur de ALK mis sur le marché) après un traitement par lorlatinib. En effet, les patients initialement traités par crizotinib ont acquis une mutation de résistance C1156Y et ont progressé. Le lorlatinib ayant une activité sur cette mutation C1156Y a ensuite été prescrit chez ces patients. Sous lorlatinib, les patients ont développé une nouvelle mutation de résistance L1198F modifiant la structure du domaine kinase de

ALK et sur laquelle crizotinib avait de nouveau une activité. C'est ce que l'on appelle un rechallenge par le crizotinib.<sup>51</sup>

Dans le cancer du poumon avec mutation activatrice de l'EGFR, plusieurs études montrent un bénéfice à reprendre un ITK anti-EGFR chez les patients en rechute sous traitement après un switch par chimiothérapie.

Les stratégies de prise en charge pour la 3<sup>ème</sup> ligne métastatique établies par le référentiel du réseau régional de cancérologie de lorraine sont représentées ci-dessous (cf. figure 20).

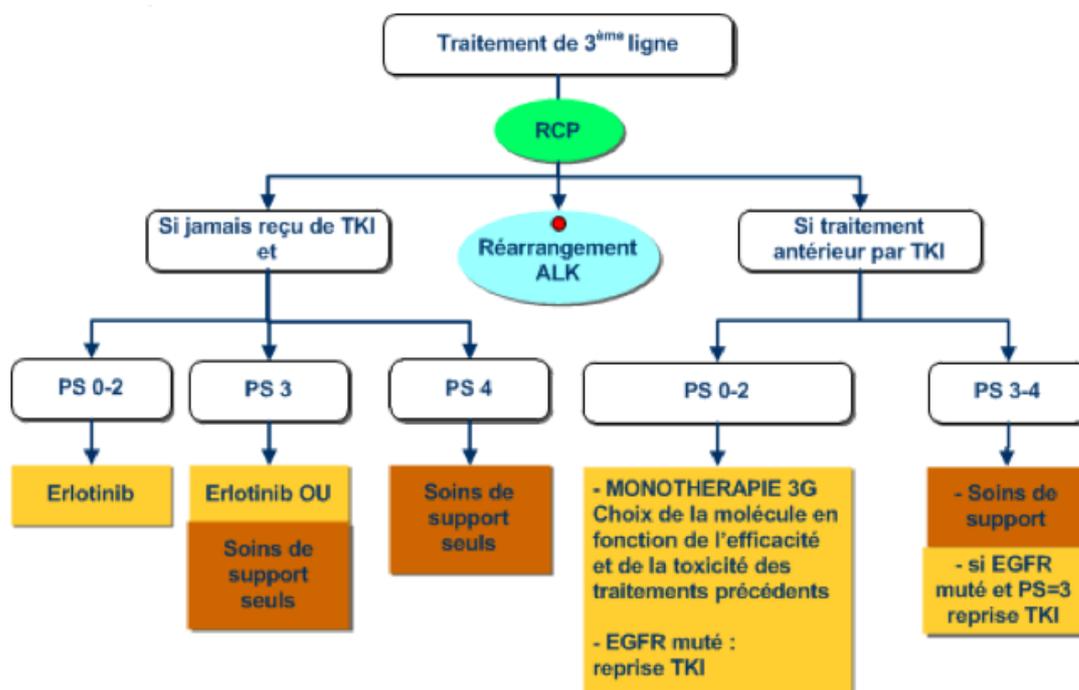


Figure 20. Stratégie de prise en charge des carcinomes non épidermoïde métastatique en troisième ligne de traitement.

### c) Résistance aux traitements ITK anti-EGFR

- *Progression sous ITK anti-EGFR*<sup>5253</sup>

La découverte des mutations activatrices de l'EGFR et l'efficacité des ITK ont inauguré le début de la médecine personnalisée. Cependant, la principale limite à l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase de première génération est l'apparition de résistances

acquises survenant inexorablement en cas de cancer broncho-pulmonaire avec mutation activatrice de l'EGFR.

L'évaluation de la réponse tumorale d'un cancer du poumon métastatique est le plus souvent effectuée à l'aide des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ces critères sont basés sur la mesure du plus grand axes de chaque lésion. Cinq cibles sont définies et les mesures des plus grands axes de chaque lésion sont additionnées. Les critères de progression et de régression sont présentés dans le tableau 4.

Réponse complète	Disparition totale des lésions cibles
Réponse partielle	Régression lésionnelle de plus de 30%
Progression	Progression lésionnelle de plus de 20% ou apparition de nouvelle(s) lésion(s)

*Tableau 4. Evaluation de la réponse tumorale par les critères RECIST.*

La réponse globale prend en compte la réponse des lésions cibles mais également des lésions non cibles, classées en réponse complète, réponse partielle, maladie stable (entre -30% et +20% de la taille des lésions) ou progression, et surtout l'apparition des nouvelles lésions.

Les patients sous ITK anti-EGFR vont développer dans 60% des cas une mutation de résistance. Les 40% de patient restant arrêtent leur traitement par ITK anti-EGFR avant la progression pour cause de mauvaise tolérance ou décès par exemple.

Environ 10 % malades vont présenter une résistance primaire, alors que 50 % des autres malades vont développer une résistance secondaire dans les 9 à 12 mois après le début du traitement.

La résistance primaire est définie comme une absence de réponse observée avant le troisième mois de traitement. Une partie des patients résistants pourraient correspondre à des « répondeurs partiels » présentant une réduction insuffisante de a taille de la tumeur pour correspondre aux critères RECIST.

La résistance secondaire ou acquise est définie par une reprise évolutive après réponse objective ou stabilité de plus de 6 mois sous EGFR-ITK.

- *Les mécanismes de résistance et la mutation T790M<sup>54,55</sup>*

Les mécanismes de cette résistance acquise impliquent l'existence d'altérations géniques dynamiques au cours de la progression tumorale, avec l'émergence d'un clone tumoral résistant porteur d'une mutation supplémentaire, dans 60% des cas il s'agit de la mutation T790M (cf. figure 21).

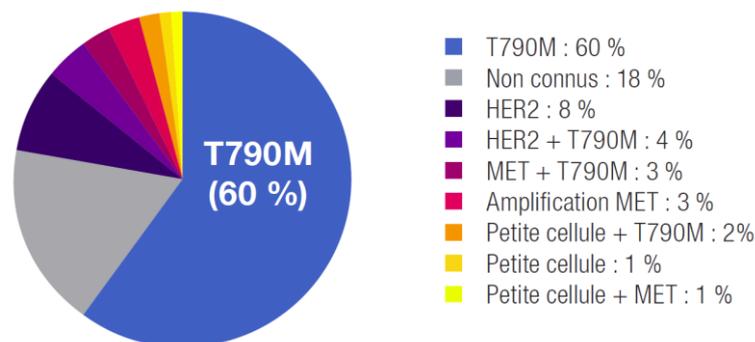


Figure 21. Fréquences relatives des différents mécanismes de résistance acquise.

La mutation T790M correspond à un changement d'acide aminé en position 790 dans l'EGFR, avec une thréonine (T) remplacée par une méthionine (M). Cette mutation se produit au sein de l'exon 20 qui code pour une partie du domaine kinase et a pour conséquence d'augmenter l'affinité du récepteur pour l'ATP au détriment des ITK anti-EGFR en modifiant la conformation du récepteur, ce qui rend moins sensible aux ITK anti-EGFR de première et deuxième générations (cf. figures 22 et 23).

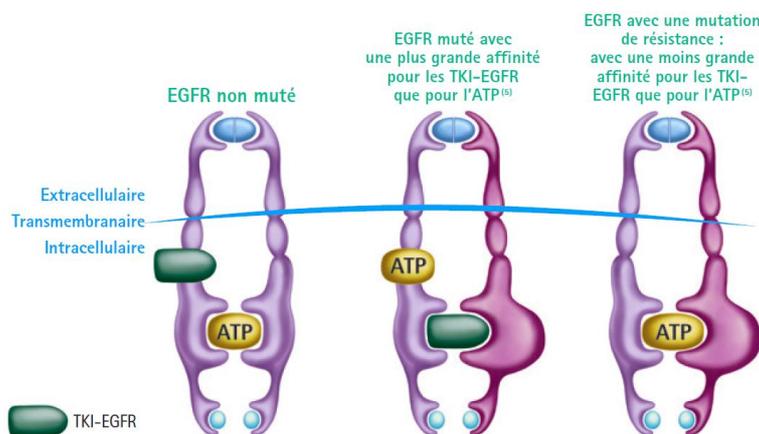


Figure 22. Affinité à l'ATP et aux ITK anti-EGFR au récepteur à l'EGF en fonction de son statut mutationnel.

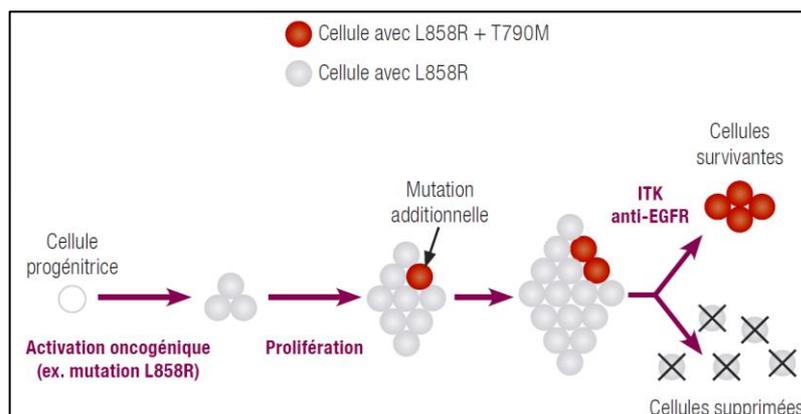


Figure 23. Schéma expliquant l'hypothèse de l'impact de la mutation de résistance aux ITK anti-EGFR par la mutation T790M.

Les ITK anti-EGFR de deuxième génération ont été développés pour être efficace sur cette mutation de résistance T790M mais n'ont pas démontré d'activité in vivo sur ce type de mutation. Cependant les résultats cliniques des ITK anti-EGFR de troisième génération semblent montrer une activité sur cette mutation de résistance T790M (cf. partie II. c).

On notera également que les patients en rechute avec une mutation T790M ont une survie post-progression supérieure aux patients en rechute sans T790M. Cela suggère que la mutation T790M définit un sous-groupe de patients en rechute de meilleur pronostic.

- *La recherche de mutation de résistance*<sup>56</sup>

En cas d'apparition d'une résistance acquise, il est donc nécessaire d'effectuer une nouvelle recherche de mutation chez le patient. La caractérisation moléculaire de la rechute est possible si le patient est rebiopsié. Des anomalies acquises peuvent alors être identifiées et pourront permettre d'orienter le traitement.

Cependant, dans certains cas, réaliser de nouvelles biopsies tumorales au moment de la progression s'avère difficile en pratique. Si l'échantillon de la tumeur n'est pas analysable (« épuisés » ou pauvres en cellules cancéreuses) ou difficile à obtenir, des

analyses moléculaires sur de l'ADN tumoral circulant peuvent être effectuées à partir d'une biopsie liquide.

Le pourcentage de patient qui ne pourra pas bénéficier d'une rebiopsie tumorale est approximatif. D'après l'étude de Bosc et al., la rebiopsie ne sera possible que dans 72% des cas. Une autre étude, celle de Chouaid, montre que la rebiopsie serait impossible dans 18% des cas.<sup>57</sup>

#### d) Alternative à la rebiopsie : les biopsies liquides

- *L'ADN tumoral circulant*<sup>58,59</sup>

De l'ADN provenant de la destruction des cellules normales circule librement dans le sang de toute personne. Chez les patients ayant un cancer, on retrouve, en plus, de l'ADN provenant de la tumeur appelé ADN tumoral circulant (ADNtc).

L'analyse de l'ADNtc se fait grâce à une « biopsie liquide » (c'est à dire un prélèvement sanguin). C'est aujourd'hui une source alternative de matériel tumoral permettant deux mesures :

- Mesure quantitative : en cas de progression tumorale, une augmentation de la concentration en ADNtc est retrouvée dans le CBNPC comme dans la plupart des cancers,
- Mesure qualitatif : grâce aux évolutions technologiques, nous sommes capables, avec une très grande sensibilité et spécificité, de pouvoir détecter des altérations moléculaires, en particulier dans l'ADNtc. Les nouvelles données dans la littérature montrent une spécificité pratiquement parfaite, mais la sensibilité n'est pas de 100%, de ce fait, une biopsie liquide ne peut pas remplacer le prélèvement tissulaire mais elle peut être considérée comme une méthode alternative pour la détection des mutations de l'EGFR.

Le prélèvement sanguin se fait lorsque que le prélèvement tissulaire n'est pas analysable (défaut de quantité et/ou de qualité) ou lorsqu'il n'est pas effectuable (état critique du patient ou localisation non atteignable).

L'identification de l'ADNtc ou des cellules tumorales circulantes présente un double intérêt. La procédure est non invasive (il s'agit d'une biopsie liquide) et le matériel est décrit comme représentatif de l'ensemble de la masse tumorale. La faisabilité de cette technique est maintenant démontrée.

- *Le parcours d'un prélèvement pour un examen spécialisé*<sup>60,61</sup>

Le circuit pour l'analyse d'une biopsie liquide pour la recherche de mutation de résistance dans le CBNPC est encore mal connu et peut être long. Le problème majeur réside dans le fait que les sites d'analyse potentiels, peu nombreux, ne sont pas les mêmes que les sites de prélèvement.

### Prélèvements

Les prélèvements sanguins utilisés pour l'analyse de l'ADNtc sont faits dans un laboratoire d'analyse médical. Ils doivent être réalisés et utilisés dans des conditions particulières afin notamment d'éviter le relargage d'ADN normal par les cellules nucléées sanguines.

L'extraction de l'ADN circulant et la détection des mutations de l'EGFR peuvent être effectuées sur le plasma ou sur le sérum. Cependant une meilleure sensibilité avec le plasma a été rapportée (cf. Tableau 5).<sup>62</sup>

	Testés	Mutés	Spécificité / sensibilité
Donneurs sains	6	0	Sp : 100%
Tumeur EGFR (donneurs sains)	60	0	Sp : 100%
Tumeur mutée EGFR – Sérum	18	13	Se : 72,2%
Tumeur mutée EGFR – Plasma	19	18	Se : 94,7%

*Tableau 5. Essai HERMICID (HER1 Mutation In Circulating DNA) par Vallée et al. dont l'objectif est de déterminer la fiabilité de l'ADN plasmatique et de l'ADN sérique lors de réalisation de tests moléculaires.*

Ainsi, un prélèvement de cellules tumorales circulantes sera effectué sur le sang total tandis qu'un prélèvement d'ADN tumoral circulant sera effectué sur le plasma (cf. figure 24).

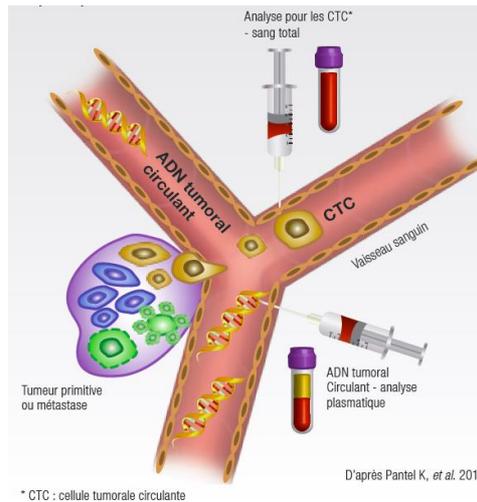


Figure 24. Principe de prélèvement d'une biopsie liquide.

Puis le prélèvement va être analysé dans les plates-formes de génétique moléculaire. Le transfert du prélèvement doit se faire sous température dirigée (congélation ou à température ambiante, selon le tube utilisé).

### Plates-formes de génétique moléculaire

Premièrement, l'ADN va être extrait du plasma par une technique adaptée.

Puis, l'échantillon va être analysé selon une technique suffisamment sensible.

Il existe différentes méthodes pour analyser les échantillons : PCR spécifique d'allèle, PCR digitale ou NGS.

TECHNIQUE	% COPIES MUTÉES	APPLICATION OPTIMALE
Séquençage Sanger	> 10%	Tissu tumoral
Pyroséquençage	10%	Tissu tumoral
Séquençage nouvelle génération	2%	Tissu tumoral
PCR quantitative	1%	Tissu tumoral
ARMS	0,10%	Tissu tumoral
BEAMing, PAP, PCR digitale, TAM-Seq	0,01% et moins	ADN libre circulant, rares variants de tissu tumoral

Figure 25. Méthodes de détection des mutations de l'ADN sur le tissu tumoral et les biopsies liquides.

A l'heure actuelle, on considère que l'évolution des technologies de biologie moléculaire devrait garantir des résultats aussi précis sur l'ADN tumoral circulant que sur les tumeurs dont ils sont issus. Des nouvelles technologies vont permettre d'envisager un suivi moléculaire et personnalisé par l'analyse de gènes ou de panels de marqueurs moléculaire de la réponse au traitement, de la résistance, de la progression et de la rechute. Ce type de suivi donnerait une chance de réadapter plus spécifiquement et précocement les traitements des patients.

- *Utilisation dans le CBNPC*<sup>63,64</sup>

L'utilisation de cette technique dans le CBNPC est au cœur de l'actualité et fait l'objet de plusieurs études publiées et/ou analyses présentées lors des récents congrès.

Par exemple, une méta-analyse (10 articles identifiés, 2 012 cas recensés) a ainsi été récemment publiée sur les performances des techniques d'analyse de l'ADN circulant pour détecter les mutations du gène EGFR chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), en comparaison aux analyses réalisées sur les tissus tumoraux. Il en est ressorti que les sensibilités et spécificités globales de l'ADN circulant pour la détermination du statut mutationnel de l'EGFR sont de 0,674 (IC 95% : 0,517-0,800) et 0,935 (IC 95% : 0,888-0,963), respectivement.

Ces travaux récents ont démontré que l'ADN tumoral circulant pouvait être utilisé avec succès pour détecter des mutations activatrices de l'EGFR. Cette stratégie pourrait également être appliquée à la mutation T790M.

En pratique, cette technologie est d'ores et déjà utilisée en route pour la recherche de mutations activatrices en cas de biopsie non contributive et devient primordiale pour le suivi de l'histoire de la maladie avec la recherche de la mutation T790M chez les patients présentant une rechute sous ITK anti-EGFR.

## II. LES ACTEURS CLÉS AU SEIN DE CE MARCHÉ

Chaque année en France, on estime le nombre de nouveau cas de cancer du poumon à environ 39 000 patients. On sait que le taux de mutation de l'EGFR est le 10% dans la population caucasienne. Pour le traitement des cancers bronchiques avec mutation de l'EGFR, le potentiel patient est donc de 3 900 patients.

Aujourd'hui, trois molécules sont disponibles en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement sur ce marché de niche.

Iressa<sup>®</sup> est le premier à être commercialisé en 2009 en France. Le deuxième produit à arriver sur le marché est le Tarceva<sup>®</sup>. Ce sont tous les deux des ITK de 1<sup>ère</sup> génération et seront développés dans la première partie.

Le troisième concurrent est arrivé sur le marché en 2014, il s'agit d'un ITK de 2<sup>ème</sup> génération, le Giotrif<sup>®</sup>. Il sera présenté dans la seconde partie.

Dans la troisième partie, nous verrons plus en détail des ITK de 3<sup>ème</sup> génération.

### 1. Les ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> génération : Iressa<sup>®</sup> et Tarceva<sup>®</sup>

#### a) Découverte des ITK de 1<sup>ère</sup> génération<sup>65,66,67</sup>

La découverte de la famille des 4-anilinoquinazolines a permis le développement des ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> génération. Le pharmacophore 4-anilinoquinazoline a été très étudié pour son pouvoir inhibiteur de l'activité tyrosine kinase des récepteurs ERBB. C'est le squelette moléculaire des ITK. Différentes substitutions ont été étudiées afin de trouver les molécules avec les meilleures activités pharmacologiques (cf. figure 26).

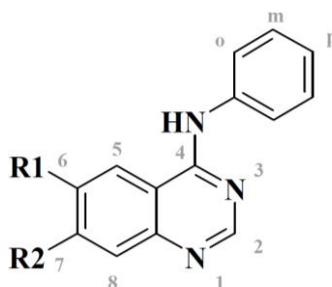


Figure 26. Structure du pharmacophore 4-anilinoquinazoline.

Les différentes substitutions possibles entraînent des caractéristiques différentes d'un point de vue biologique :

- Le noyau 4-anilinoquinazoline permet au composé de se fixer sur le site actif de l'EGFR : les deux atomes d'azote de l'hétérocycle en position 1 et 3 vont se fixer par des liaisons hydrogènes avec respectivement Met769 et Thr766 du site actif de l'EGFR,
- Le noyau quinazoline permet à la molécule de se stabiliser dans le domaine catalytique,
- L'aniline permet une stabilité au niveau de la poche hydrophobe du site actif de l'EGFR. La nature des substituants du motif anilino influence l'activité inhibitrice. Des substituants lipophiles favorisent les interactions au niveau de la cavité hydrophobe,
- Une substitution en position 2 et 8 entrainerait une diminution de l'affinité de la molécule,
- Les chaînes R1 et R2 permettent d'améliorer la biodisponibilité,
- Les azotes en position 1 et 3 forment des liaisons hydrogènes.

C'est en testant différents substituants en position 4, 6 et 7, afin d'améliorer les propriétés physico-chimiques de la molécule, que le premier ITK de l'EGFR a été développé par AstraZeneca, le géfitinib (Iressa®, ZD1836). Puis, quelques années plus tard, un composé de structure proche a également été identifié par Parke-Davis, il s'agit de l'erlotinib (Tarceva®, OSI Pharmaceuticals) développé par Roche/OSI.

## b) Géfitinib (ZD1839, Iressa®) <sup>68</sup>



Le géfitinib (Iressa®) est développé par les laboratoires AstraZeneca.

AstraZeneca s'est fortement engagé dans la mise en place du circuit de test EGFR auprès des plates-formes de génétique moléculaire, le « biopsy flow » car Iressa® est le premier

ITK anti-EGFR à avoir été commercialisé en 2009 pour le traitement des patients mutés EGFR.

- *Relation structure-activité*<sup>69,70,71</sup>

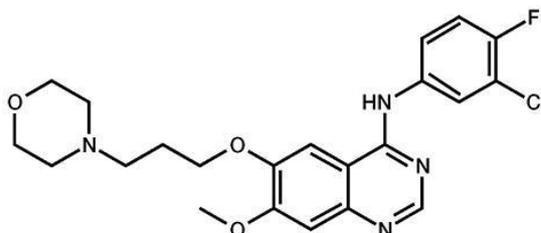


Figure 27. Structure chimique de la molécule de géfitinib : 4-(3-chloro-4-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline.

Le géfitinib (Iressa®) est une petite molécule de la famille des 4-anilinoquinazolines (cf. figure 27).

Le géfitinib établit qu'une liaison hydrogène grâce à son azote en position 1 avec Met793 du site actif de l'EGFR.

Le cycle aromatique est porteur d'un chlore en méta et d'un fluor en para (formant un groupement 3-chloro-4-fluoro aniline) ce qui apporte une sélectivité pour l'EGFR. Ce groupement permet de se fixer dans la poche hydrophobe du site actif de l'EGFR. Le fluor améliore notamment la stabilité de la molécule.

En position 6 et 7, le noyau 4-anilinoquinazoline est substitué par des chaînes dissymétriques donneuses d'électron. La chaîne en 6 est un propoxymorpholine et la chaîne 7 est un methoxy. La chaîne propoxymorpholine améliore les propriétés pharmacocinétique de la molécule. La chaîne méthoxy, quant à elle, est impliquée dans une interaction de Van Der Waals avec Gly769 du site actif de l'EGFR.

L'IC<sub>50</sub> de la molécule pour l'EGFR est de 0,033μM.

- *Mécanisme d'action*

Le géfitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Il se lie spécifiquement sur le site ATP des tyrosines kinases endocytosomiales du facteur de croissance EGFR de façon réversibles, en créant une liaison hydrogène.

Les mutations activatrices de l'EGFR augmentent la stabilité de l'interaction du géfitinib dans le site de liaison de l'ATP. En effet, il a été démontré que les mutations activatrices du domaine kinase de la protéine qui codent pour l'EGFR pouvaient conduire à une activation plus forte et plus longue de l'EGFR par le géfitinib en modifiant la structure tridimensionnelle du site de fixation de l'ATP (cf. figure 28).

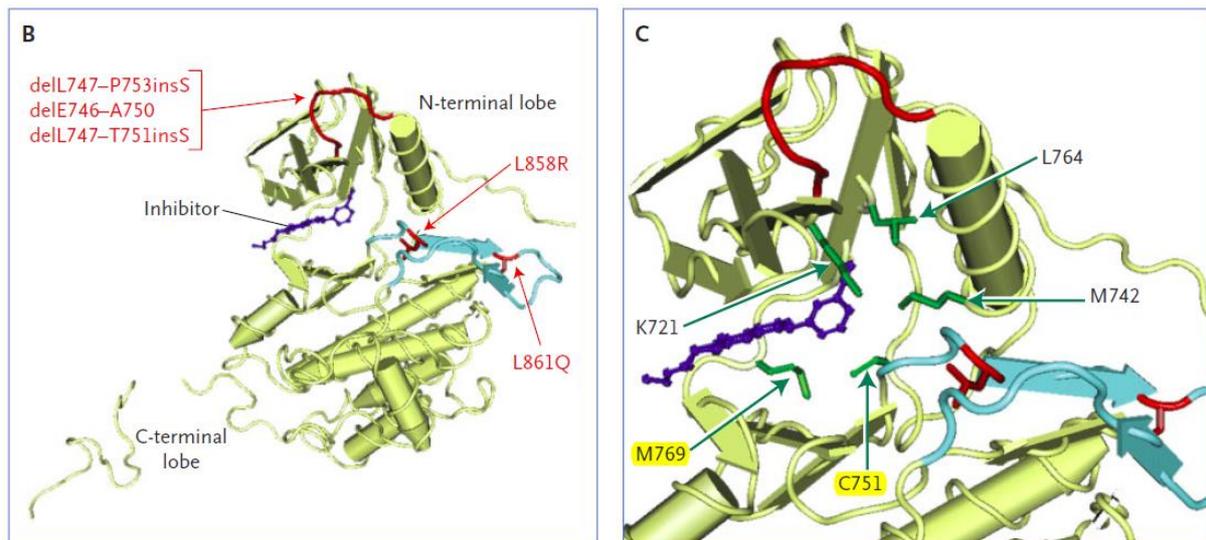


Figure 28. Modélisation de la mutation EGFR sur le site de liaison à l'ATP.

L'étude de Lynch a étudié la sensibilité du géfitinib en fonction du statut mutationnel de l'EGFR in vitro. Dans son essai, elle a montré qu'il faut une concentration de géfitinib de 0,1 $\mu$ M pour inhiber 50% de l'EGFR non muté, alors qu'il suffit d'une concentration de géfitinib de 0,015 $\mu$ M pour inhiber 50% de l'EGFR muté.<sup>72</sup>

- *Indication*

Iressa® est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

- *Posologie*

Iressa® est administré par voie orale une fois par jour à la dose de 250mg sans restriction sur l'horaire de prise. Sa concentration maximale plasmatique est atteinte en

3 à 7 heures. Sa biodisponibilité est d'environ 60% et n'est que très peu influencée par la prise alimentaire.

- *Développement clinique d'Iressa®*

- Découverte de profils sur-répondeurs<sup>73,74</sup>

Le géfitinib a été initialement testé lors de deux grandes études de phase II (IDEAL 1 et IDEAL 2) en monothérapie, en deuxième ou troisième intention chez les patients avec un CBNPC avancé ou métastatique ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure à base de platine sans restriction du statut EGFR. Les critères primaires étaient le taux de réponse objectif et le taux d'amélioration des symptômes. Le géfitinib a montré une amélioration des symptômes dépendant de la maladie et, la dose de 250mg/jour, a montré une efficacité similaire au 500mg/jour avec moins de toxicité. Le taux de réponses objectives était comparable au bras comparateur dans IDEAL 1 (19%) et était meilleur que celui de la chimiothérapie dans IDEAL 2 (12%). Ces résultats montrent qu'Iressa® est efficace seulement chez un nombre limité de patients mais que parfois, certains patients répondaient de façon spectaculaire. A la suite de ces essais, Iressa® a obtenu une AMM au Japon en deuxième ligne de traitement en monothérapie dans le CBNPC.

Forts de ces résultats, AstraZeneca a mis en place deux nouveaux essais de phase III appelés études INTACT. L'objectif était de démontrer l'intérêt de prescrire Iressa® en première ligne de traitement en association à la chimiothérapie versus une chimiothérapie de référence. Les résultats présentés à l'ESMO en 2002 ne montrent pas de bénéfice en survie globale (SG), en survie sans progression (SSP) ou en taux de réponse en faveur d'Iressa®, bien que certains profils de patients répondent très bien au traitement.

A la suite de cela, l'étude ISEL, de phase III, a été mise en place en deuxième ou troisième ligne chez les patients atteints de CBNPC versus placebo. Le géfitinib n'a pas démontré d'amélioration en SG. Le taux de réponse objectif était de 18%. Des sous-analyses de l'étude ont mis en évidence certains profils sur-répondeurs : les non-fumeurs et les Asiatiques.

En 2004, trois groupes indépendants ont découvert une corrélation entre la sensibilité à géfitinib (et plus globalement aux ITK anti-EGFR) et la mutation des récepteurs de l'EGF. Il s'agit des travaux de JG Paez *et al.*<sup>75</sup>, JT Lynch, DW Bell, R Sordella *et al.*<sup>76</sup> et de W Pao *et al.*<sup>77</sup>. En effet, la surexpression de l'EGFR n'était pas un facteur prédictif de la réponse au géfitinib mais c'était les mutations du récepteur EGFR.

Les travaux de JT Lynch et de son équipe de l'hôpital du Massachusetts et de l'école médical de Harvard à Boston<sup>75</sup>, ont notamment montré que, après l'ajout d'un ligand (EGF), l'activation d'un récepteur avec une mutation L858R ou une délétion del747-P753insS est doublée voir triplée par rapport à l'activation d'un récepteur non muté. Le récepteur muté a donc une activation de la fonction de phosphorylation plus importante en présence de la même quantité de ligand (cf. figure 29).

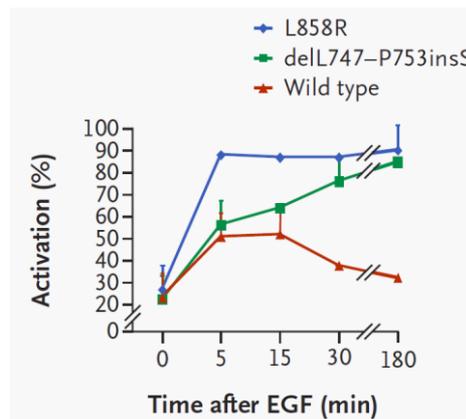


Figure 29. Pourcentage d'activation des récepteurs EGFR dans le temps après ajout du ligand EGF en fonction du statut mutationnel du récepteur.

De plus, après ajout d'un inhibiteur, l'activation de la fonction de phosphorylation est freinée plus rapidement et de façon plus efficace chez les patients présentant une mutation du récepteur EGFR (cf. figure 30).

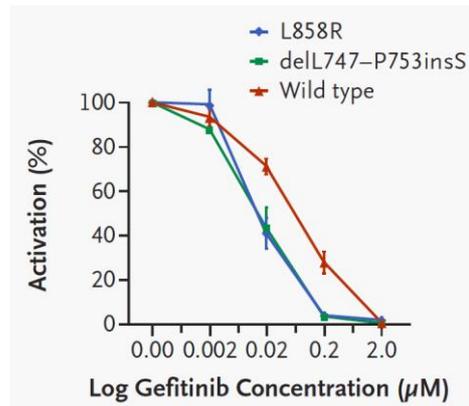


Figure 30. Pourcentage d'activation des récepteurs EGFR en fonction du statut mutationnel du récepteur et de la concentration en géfitinib.

Ces mutations du récepteur de l'EGF furent plus fréquentes dans la population japonaise que caucasienne (26 % contre 3%), dans les adénocarcinomes (21 % contre 2 % pour le reste des tumeurs) et chez les femmes par rapport aux hommes (20 % contre 9 %). D'où l'importance de l'origine ethnique, du sexe, de la consommation de tabac et de l'histologie des patients.

Une étude de phase III, INTEREST, multicentrique versus docetaxel a ensuite été mise en place chez les patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique en deuxième ligne et troisième ligne de traitement.

Dans l'étude ISEL et INTEREST, les SSP étaient respectivement de 5,6 mois et 7,0 mois chez les patients M+.

La SSP est définie par la durée entre la date de randomisation et la date d'observation de la première progression de la maladie, ou la date du décès qu'elle qu'en soit la cause.

- Géfitinib efficace chez les patients mutés EGFR<sup>78,79</sup>

#### Dans la population asiatique

L'étude IPASS (cf. Annexe 1) a permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Gefitinib en juin 2009 par l'EMA et a montré l'intérêt de rechercher la mutation EGFR chez tous les patients ayant un cancer du poumon et en particulier chez patients ayant un adénocarcinome.

IPASS est une étude de phase III menée dans la population asiatique atteinte d'un CBNPC à un stade avancé ou métastatique. L'étude a confirmé que géfitinib est plus efficace chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR que chez les patients avec des récepteurs EGFR sauvages (cf. figure 31).

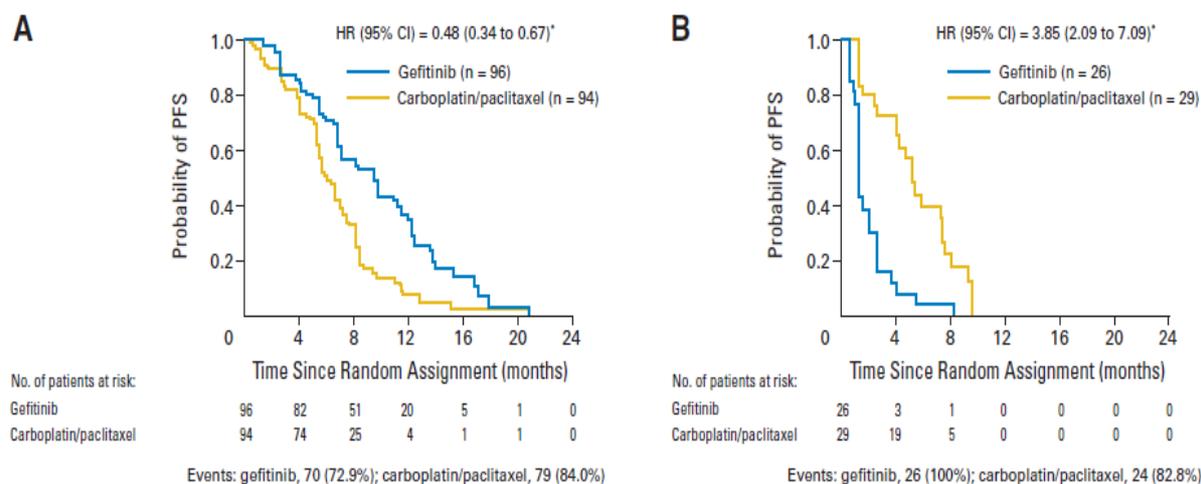


Figure 31. Courbes de Kaplan Meier de survie sans progression des différents sous-groupes : A/nombre de copie d'EGFR muté élevé, B/nombre de copie d'EGFR non muté important,

Chez les patients EGFR muté, la médiane de SSP a été de 9,5 mois chez les patients traités par Iressa® versus 6,3 mois chez ceux traités par carboplatine/paclitaxel soit un prolongement de 3,2 mois de la médiane de SSP.

La SG n'a pas montré de différence significative chez les patients mutés EGFR entre les 2 groupes.

Enfin, Iressa® a également démontré une supériorité en matière de la qualité de vie.

A travers cette étude, AstraZeneca a été un réel pionnier dans la découverte de thérapies ciblées en mettant à la disposition des patients la première thérapie ciblée dans le cancer bronchique toutes mutations confondues.

Dans la population caucasienne

Le taux de mutation EGFR dans la population caucasienne étant de 10% versus 40% dans la population asiatique, les autorités de santé ne pouvaient pas transposer ces résultats dans une population caucasienne. Elles ont donc demandé à AstraZeneca de tester sa molécule dans la population caucasienne.

AstraZeneca a réalisé une étude observationnelle de phase IV appelée étude IFUM (cf. Annexe 2) permettant de caractériser l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi du géfitinib chez les patients caucasiens atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, localement avancé ou métastatique et présentant une mutation activatrice de l'EGFR. Les résultats de l'étude IFUM publiés en 2013 montrent un taux de réponse objective de 69,8%. Un taux de contrôle de la maladie de 90,6%.

De plus, la SSP médiane en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients EGFR M+ est de 9,7 mois et la SG dans cette population est de 19,2 mois. Le profil de tolérance a été similaire à l'étude IPASS.

De plus, une comparaison du statut de la mutation de l'EGFR entre l'ADN tumorale et l'ADN circulant a été réalisée dans la population totale lors de cette étude.

L'évaluation de l'ADNtc dans le plasma a permis de démontrer que le taux de détection de mutation EGFR est plus élevé dans le tissu tumoral (13,7% des échantillons évaluables) que dans le plasma (10,6%) chez des patients dont les deux prélèvements ont été effectués avec une concordance très élevée de 94,3%.

Ces résultats démontrent que l'ADNtc peut être une alternative à la rebiopsie en cas d'utilisation impossible de l'échantillon issu de la tumeur en évaluant de façon précise le statut EGFR grâce à une haute concordance, spécificité et sensibilité du test.

Cette étude confirme les résultats antérieurs observés avec géfitinib chez les patients asiatiques mutés EGFR atteints d'un CBNPC.

Iressa® a démontré que la recherche des mutations de l'EGFR doit devenir une pratique courante et que l'instauration d'un traitement par ITK anti-EGFR est recommandée en 1<sup>ère</sup> ligne dans la prise en charge des patients mutés EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique.

– Autres essais<sup>80,81,82,83,84</sup>

AstraZeneca s'est activement engagé dans l'amélioration du traitement des patients atteints d'un cancer bronchique avec mutations activatrices de l'EGFR et a mis en place de nombreuses études, réalisées aussi bien dans la population caucasienne et asiatique.

En traitement de première ligne, Iressa® a montré des résultats homogènes de PFS avec 9,2 mois pour l'étude WJTOG, 10,8 mois pour l'étude NEJ, 9,5 mois pour IPASS et 9,7 mois pour IFUM.

L'étude INOUE est une étude d'efficacité et de faisabilité chez les patient avec une mutation de l'EGFR et un *performance status* (PS) élevé. Cette étude a montré une amélioration significative de l'état général des patients traités par géfitinib (taux d'amélioration du PS de 79% et une SSP de 6,5 mois).

– Résultat d'une étude après progression chez les EGFR mutés<sup>85</sup>

Les patients dans l'étude de phase III IMPRESS (cf. Annexe 3) sont atteints d'un CBNPC de stade avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR et ont développé une résistance acquise lors de la première ligne de traitement. La pratique actuelle, après résistance acquise aux ITK anti-EGFR, est d'administrer une chimiothérapie à base de platine. L'objectif de l'étude IMPRESS était de tester si il y'a un bénéfice à poursuivre le géfitinib en association à la chimiothérapie lors de la résistance acquise.

Le critère primaire de l'essai était la SSP et était identique dans les deux bras (5,4 mois). Le taux de réponse et de contrôle de la maladie étaient également identiques dans le groupe géfitinib versus le groupe placebo.

En pratique, ces données confortent la stratégie d'administration séquentielle d'un ITK anti-EGFR en première intention puis d'un doublet de chimiothérapie à base de platine et re-challenge avec un ITK anti-EGFR en 3<sup>ème</sup> ligne par exemple.

Cependant certains points sont à prendre en compte sur l'inclusion des patients pour interpréter cette étude, comme la présence de métastases cérébrales (23 % sous placebo versus 33% sous géfitinib) et l'exposition aux traitements après l'étude (13 %

de chimiothérapie et 33 % d'ITK anti-EGFR pour le groupe placebo contre 4 % de chimiothérapie et 23 % d'ITK anti-EGFR pour le groupe géfitinib).

- *SWOT d'Iressa®*

<p><b>FORCES</b></p> <p><u>Produit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Indication chez les EGFR+ dès la 1L</li> <li>-Nombreuses études dans la population caucasienne et asiatique = recherche active avec des résultats homogènes (+1000 patients)</li> <li>-Rapport efficacité-tolérance supérieur aux autres ITK anti-EGFR</li> <li>-Meilleure tolérance = meilleure qualité de vie</li> <li>-Pas de contrainte horaire = simplicité d'utilisation</li> </ul> <p><u>AZ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Leader sur le marché</li> <li>-Premier sur le marché des EGFR+ : précurseur</li> <li>-7 ans de recul</li> <li>-Positionnement médecine personnalisée : biopsy flow</li> </ul>	<p><b>FAIBLESSES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Perception d'efficacité inférieure</li> <li>-Pas d'adaptation posologique possible</li> <li>-Pas d'indication en maintenance</li> <li>-Etudes post-AMM peu nombreuses</li> <li>-Partenariat en reconstruction en oncologie</li> </ul>
<p><b>OPPORTUNITES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Données sur l'ADN tumoral circulant dans l'étude IFUM</li> <li>-Arrivée d'un ITK de 3<sup>ème</sup> génération</li> <li>-Pipeline onco-immunologie</li> </ul>	<p><b>MENACES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tarceva® de plus en plus compétitif et gagne en part de marché</li> <li>-Arrivée de Giotrif®, ITK anti-EGFR de deuxième génération</li> <li>-Résultats de la LUX-Lung 7 (cf. partie II. 2. B)</li> </ul>

c) Erlotinib (OSI774, Tarceva®)<sup>86</sup>



Tarceva® est le nom de marque de l'erlotinib.

Il est commercialisé par les laboratoires Roche depuis 2005.

Roche est un laboratoire leader dans l'industrie pharmaceutique et le diagnostic. Roche met à disposition des patients des médicaments différenciant dans le traitement du cancer et est leader du diagnostic histologique du cancer.

Tarceva® est le premier concurrent d'Iressa® à arriver sur le marché.

- *Relation structure activité*<sup>87,88</sup>

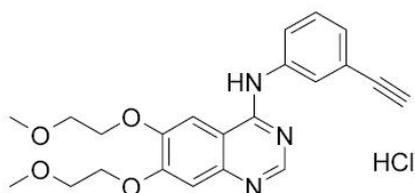


Figure 32. Structure chimique de la molécule d'erlotinib : *N*-53-éthynylphényl)-6,7-bis(2-méthoxyéthoxy)quinazolin-4-amine.

L'erlotinib fait également partie de la famille des 4-anilinoquinazolines (cf. figure 32).

L'erlotinib va se fixer au site actif de l'EGFR de façon réversible par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes. Les atomes d'azote en position 1 et 3 sont engagés dans des liaisons hydrogènes avec Met769 et Thr766 respectivement. Deux molécules d'eau, W1 et W2, situées dans la poche active de l'EGFR interviennent également dans des liaisons hydrogènes avec le récepteur EGFR.

En position 6 et 7, le noyau 4-anilinoquinazoline est substitué par des groupements éther symétriques électro-donneurs favorables à l'activité et permettant une bonne biodisponibilité de la molécule.

Le noyau aniline via son groupe alcyne en position méta va pouvoir interagir avec la poche hydrophobe du site actif de l'EGFR grâce à sa petite taille, lui permettant d'effectuer des interactions supplémentaires par rapport à l'ATP.

Contrairement au géfitinib, l'erlotinib est très affin à sa cible EGFR qu'elle soit mutée ou non mutée (cf. figure 33). Il semblerait cependant que l'erlotinib est tout de même une affinité plus grande pour le récepteur EGFR muté que le récepteur EGFR normal.

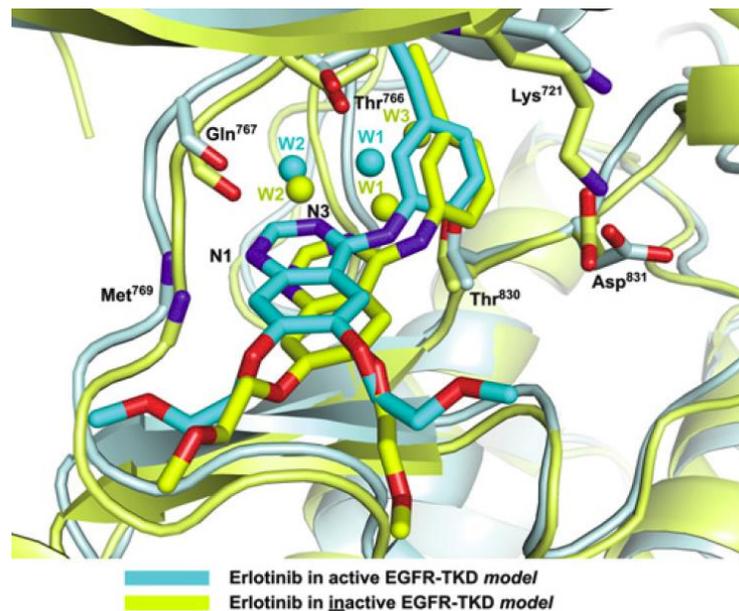


Figure 33. Liaison de l'erlotinib avec le récepteur EGFR en fonction de son statut mutationnel.

- *Mécanisme d'action*

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR de première génération. La cible de l'erlotinib est l'EGFR.

- *Indications*

Tarceva® indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de

chimiothérapie.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

- *Posologie*

La posologie de Tarceva® est de 150mg par jour à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Son absorption est rapide, entre 1,5 et 4 heures. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 60 à 75%. La prise alimentaire permet d'augmenter l'absorption de la molécule mais induit une variabilité d'exposition, d'où les restrictions de prises alimentaires.

Il existe également des dosages de 25 et 100mg.

- *Développement clinique de Tarceva®*

- Erlotinib testé chez tous les patients atteints d'un cancer bronchique localement avancé ou métastatique<sup>89</sup>

L'erlotinib est le seul inhibiteur de l'EGFR dont l'administration est approuvée pour le traitement en seconde ligne et plus des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancée ou métastatique, sans restriction du statut mutationnel de l'EGFR.

Son AMM a été accordée en 2005 suite à l'étude pivot de phase III BR.21 (cf. Annexe 4) démontrant l'efficacité et l'innocuité de Tarceva® en deuxième ou troisième ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie versus placebo. La SG était de 6,7 mois dans le groupe Tarceva® contre 4,7 mois dans le groupe sous chimiothérapie.

Des analyses de sous-groupe ont été effectuées et face à des résultats d'analyses très intéressants chez les patients mutés EGFR, Roche a mis en place deux nouvelles études afin de faire une demande d'extension d'AMM pour le traitement de première ligne du cancer bronchique localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

- Erlotinib testé chez tous les patients atteints d'un cancer bronchique localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR<sup>90,91</sup>

L'étude EURTAC (cf. Annexe 5) est la première étude de phase III chez les patients caucasiens mutés EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique comparant Tarceva à une chimiothérapie à base de sels de platine.

En 2011, les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude EURTAC ont montré l'efficacité de Tarceva® en tant que traitement de première intention dans le CBNPC chez des patients avec des mutations activatrices de l'EGFR. En effet, sur le critère de jugement principal de SSP, Tarceva® a presque doublé la période sans aggravation de la maladie avec 9,7 mois contre 5,2 mois pour la chimiothérapie. Il n'y a pas eu de différence significative de SG entre les deux bras.

L'étude OPTIMAL (cf. Annexe 6) est une étude de phase III qui compare Tarceva® en première ligne de traitement à une chimiothérapie classique. Les résultats montrent que la SSP (critère d'évaluation primaire) est presque triplé avec 13,1 mois pour Tarceva® contre 4,6 mois pour la chimiothérapie.

Cette étude vient supporter les résultats de l'étude EURTAC.

Depuis 2011, grâce aux études OPTIMAL et EURTAC, le Tarceva® bénéficie donc d'une deuxième AMM accordée par l'EMA pour le traitement en monothérapie des patients avec mutations activatrices de l'EGFR.

- Erlotinib comme traitement d'entretien de première intention<sup>92</sup>

Dans l'étude de phase III SATURN (cf. Annexe 7), Tarceva® est administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine chez les patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique.

En 2010, les résultats montrent une bonne efficacité et tolérance de Tarceva®.

A la suite de cela, Tarceva® a obtenu son indication en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

Cependant, depuis le 18 janvier 2016, cette indication en maintenance a été restreinte uniquement aux patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR. Cela fait suite à l'étude IUNO dans laquelle le rapport bénéfice-risque de Tarceva® dans le traitement des CBNPC avancés / métastatiques sans mutation EGFR et après une première ligne de chimiothérapie, n'a pas été favorable. Tarceva® conserve son indication de maintenance uniquement pour les patients atteints d'un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR.<sup>93</sup>

- *SWOT de Tarceva®*

<p><b>FORCES</b></p> <p>-3 indications dans le CBNPC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR – à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne (BR21)</li> <li>• EGFR + (EURTAC, OPTIMAL)</li> <li>• Maintenance EGFR+</li> </ul> <p>-Adaptation posologique (25, 100, 150mg)</p> <p>-Perçu comme ayant la meilleure efficacité</p> <p>-Développement clinique important</p> <p>-SG avec l'étude BR21</p> <p>-Forces de Roche par rapport aux médecins /partenariat/invitations/budget</p> <p>-Kit de démarrage pour les patients</p> <p>-Réseaux dédiés avec anatomopathologistes et oncologues</p>	<p><b>FAIBLESSES</b></p> <p><u>Produit</u></p> <p>-Profil de tolérance moins favorable (13% rash grade 3) versus Iressa®</p> <p>-Modalité de prise avec contrainte horaire</p> <p>-Positionnement mutés/pas mutés : confusion</p> <p>-2<sup>ème</sup> ITK anti-EGFR sur le marché</p> <p><u>Roche</u></p> <p>-Peu d'implication à l'origine sur les plates-formes de génétique moléculaire</p>
<p><b>OPPORTUNITÉS</b></p> <p>-Pipeline en oncologie</p> <p>-Nombreuses études en cours</p>	<p><b>MENACES</b></p> <p>-Arrivée de Giotrif®</p> <p>-Arrivée des ITK anti-EGFR de 3<sup>ème</sup> génération</p>

## 2. Les ITK anti-EGFR de 2<sup>ème</sup> génération : Giotrif®

### a) Développement des ITK de 2<sup>ème</sup> génération<sup>94</sup>

Le besoin de développer une nouvelle génération d'ITK vient de l'apparition de mutations de résistances aux ITK anti-EGFR de première génération.

En fonction de la localisation de la mutation de résistance, l'effet peut varier. Les mutations de résistance peuvent augmenter l'affinité des récepteurs pour l'ATP si elle a lieu dans le site actif, ce qui favorise la liaison de l'ATP au récepteur au détriment des ITK anti-EGFR. Les mutations de résistance peuvent également avoir lieu dans la poche hydrophobe et empêcher l'accès des ITK anti-EGFR de première génération au sein de cette poche.

Les ITK anti-EGFR de deuxième génération ont été développés pour être efficace contre ces mutations de résistances.

Les deux générations d'ITK anti-EGFR entrent en compétition avec l'ATP pour la fixation au récepteur EGFR, cependant, quand les ITK anti-EGFR de deuxième génération se lient au récepteur, ils forment des liaisons covalentes avec le site actif de l'EGFR, ce qui rend leurs liaisons irréversibles. L'ITK anti-EGFR de deuxième génération ne peut donc pas être remplacé par un ATP ce qui devrait prolonger son efficacité et augmenter son efficacité face aux mutations de résistances.

Cependant les résultats in vivo n'ont pas montré d'activité des ITK anti-EGFR de deuxième génération suffisante sur les mutations T790M.

### b) Afatinib (BIBW-2992, Giotrif®)<sup>95</sup>



Giotrif® est le nom commercial de l'afatinib.

Le produit est développé par Boehringer Ingelheim.

En 2013, Giotrif® est la troisième molécule à obtenir un avis favorable de l'EMA pour le traitement en monothérapie des patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR. Giotrif obtient son AMM avec un SMR (service médical rendu) important et un ASMR V (c'est à dire une amélioration du service médical rendu inexistante).

Le 25 juillet 2014, Giotrif® obtient son prix de 1 792,52€ HT pour la boîte de 28 comprimés pour les 4 dosages. Soit une différence de -14% avec Iressa® et -11% avec Tarceva®. Les spécialités Giotrif® 20, 30, 40 et 50 mg sont désormais inscrites sur les listes des spécialités remboursables aux assurés et agréées aux collectivités.

- *Relation structure activité*

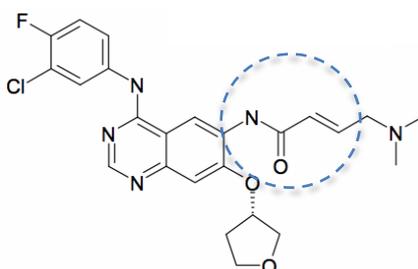


Figure 34. Structure chimique de la molécule d'afatinib : *N*-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]7-[[3*S*]-tetrahydro-3-furanyl]-6-quinazoliny]-4-(diméthylamino)-,(2*E*)-,(2*Z*)-2-butenedioate(1 :2).

L'afatinib fait également partie de la famille des 4-anilinoquinazolines (cf. figure 34). C'est un analogue des molécules de géfitinib et erlotinib possédant les mêmes substituants sur le cycle aromatique que le géfitinib (un chlore en méta et d'un fluor en para) qui apportent une sélectivité pour les récepteurs ErbB.

Le motif 4-diméthylaminocrotonamide (en position 7) est un accepteur de Michael, il va interagir avec le thiol d'une cystéine (Cys797) du site actif de l'EGFR qui est un donneur de Michael (nucléophile) pour créer une liaison covalente par addition nucléophile. Le géfitinib va donc se lier de manière covalente et irréversible avec le site actif de l'EGFR, ErbB2 et ErbB4.

- *Mécanisme d'action*

Afatinib est un ITK anti-EGFR de deuxième génération, c'est un inhibiteur irréversible des récepteurs de la famille des ErbB qui comprend l'EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4, il forme des liaisons covalentes avec les domaines de fixation de l'ATP empêchant ainsi l'ATP de se fixer dans son site. Il bloque ainsi les signaux provenant de ces récepteurs.

- *Indication*

Giotrif® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs d'ITK anti-EGFR d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.

- *Posologie*

Giotrif® offre la possibilité d'adapter la dose grâce à 4 dosages disponibles : 20, 30, 40 et 50 mg à prendre une fois par jour au moins 3 heures après ou 1 heure avant un repas. Sa concentration maximale plasmatique est atteinte en 2 à 5 heures. Un repas riche en graisse diminue l'exposition systémique à l'afatinib de 50% (Cmax) par rapport à la prise à jeun.

- *Positionnement de Giotrif®*

- premier et seul ITK anti-EGFR de deuxième génération (inhibition irréversible de tous les récepteurs de la famille des HER),
- chez les patients atteints d'un CBNPC avec mutation L585M ou délétion 19 de l'EGFR,
- bonne SSP et seul traitement à avoir démontré un gain en SG,
- sans altération de la qualité de vie.

- *USP (Unique Selling Proposition)*

Giotrif® est le premier et le seul ITK anti-EGFR à avoir démontré un gain en SG sur les délétions 19 dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique avec mutations fréquentes de l'EGFR.

- Développement de Giotrif®<sup>96,97,98</sup>

In vitro, Afatinib a montré une affinité supérieure pour la délétion 19 par rapport aux ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> génération et la même affinité pour la mutation L858R. Il se lie également les récepteurs EGFR avec mutation T790M de façon 100 fois plus importante.

Afatinib fait partie d'un vaste programme de développement « Programme d'essais cliniques LUX » dans le CBNPC, le cancer du sein et le cancer de la tête et du cou.

Dans le CBNPC, huit essais cliniques ont été mis en place (de la LUX-Lung 1 à la LUX-Lung 8) en fonction du type histologique de cancer, des traitements préalables ou encore du statut mutationnel.

Le programme LUX-Lung dans le CBNPC est représenté ci-dessous (cf. figure 35).

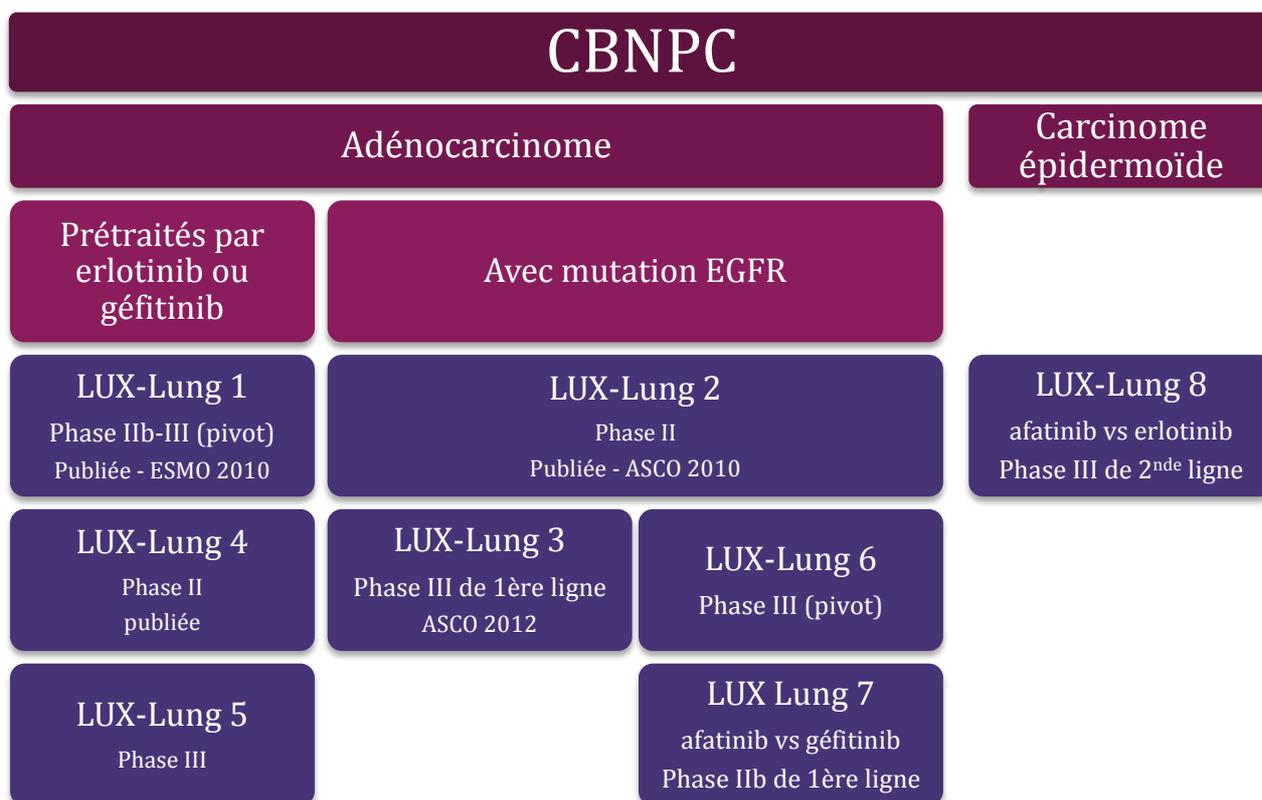


Figure 35. Programme de développement LUX-Lung de l'erlotinib dans le cancer bronchique non à petites cellules par Boehringer Ingelheim.

- Afatinib testé en phase III chez les patients atteints d'un cancer bronchique localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR

Les deux études pivots sont les études Lux-Lung 3 (LL3) et Lux-Lung 6 (LL6). La LL3 a été réalisée à une échelle internationale tandis que la LL6 a été faite exclusivement dans la population asiatique.

L'étude LUX-Lung 3 (cf. Annexe 8) évalue l'efficacité et la sécurité de Giotrif® chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR (comprenant plus de 70% d'asiatiques). Les patients ont été testés sur 29 mutations différentes de l'EGFR. Une analyse de sous-groupe a également été effectuée chez les patients présentant les mutations les plus fréquentes à savoir del19 et L858R, soit 204 patients sous Giotrif® et 104 patients sous chimiothérapie. La SSP médiane a été significativement supérieure dans le groupe Giotrif® avec 11,1 mois contre 6,9 mois dans le groupe chimiothérapie.

Ces résultats sont encore plus intéressants dans le sous-groupe des mutations où la SSP médiane est de 13,6 mois contre 6,9 mois.

Cependant, les effets indésirables sont très fréquents chez plus de 10% des patients.

De plus, Giotrif® entraîne de nombreux effets indésirables de grade 3 dont 14,4% de diarrhées, 14% d'éruptions cutanées et 11,4% de paronychies.

L'étude LUX-Lung 6 (cf. Annexe 9) vient supporter l'étude LL3 avec un bras comparateur différent.

En groupant les résultats de l'étude LL6 et LL3, Boehringer Ingelheim a montré que l'afatinib augmente la SG (versus chimiothérapie) chez les patients porteur de la mutation la plus courante (délétion de l'exon 19) avec une SG médiane de 27,3 mois contre 24,3 mois pour la chimiothérapie soit une augmentation de 3 mois. Ainsi le risque de décès est réduit de façon significative de 19%. Jusqu'à ce jour, aucun ITK anti-EGFR n'avait démontré une augmentation de la SG versus chimiothérapie, cependant cette analyse poolée n'était pas prévue au protocole, ce qui peut contester les résultats.

- Afatinib après progression sous ITK anti-EGFR sans restriction du statut mutationnel de l'EGFR

L'étude LUX-Lung 5 (cf. Annexe 10) est la première étude de phase III démontrant un bénéfice en continuant le traitement par ITK anti-EGFR en association à la chimiothérapie après progression de la tumeur.

Les résultats ne sont pas encore publiés.

– Études de face face afatinib versus géfitinib

L'étude LUX-Lung 7 (cf. Annexe 11) est une étude de phase IIb en première ligne de traitement comparant afatinib et géfitinib chez les patients atteints d'un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR.

Cette étude est la première étude comparant deux ITK anti-EGFR chez les patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

Publiés au congrès de l'ESMO Asia en décembre 2015, les premiers résultats semblent montrer une amélioration de l'afatinib versus géfitinib sur différents critères d'efficacité (SSP, temps jusqu'à échec du traitement, taux de réponse objective) avec des données de tolérance similaires. Ces résultats ont été analysés sur certains sous-groupes de patient, pas toujours prévu initialement au protocole. Les résultats n'ont pas été encore publiés ainsi nous ne pouvons pas encore conclure sur cette étude.

– Études de face face afatinib versus erlotinib

La LUX-Lung 8 (cf. Annexe 12) a comparé deux ITK anti-EGFR, afatinib versus erlotinib, en deuxième ligne de traitement mais chez les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde métastatique. Les premiers résultats ont été présentés lors du congrès de l'ESMO en septembre 2014.

L'essai montre un bénéfice en SSP (2,4 versus 1,9 mois), du taux de réponse (4,8 % versus 3,0 %) et du taux de contrôle de la maladie (45,7 % versus 36,8 %), et en faveur de l'afatinib.

De nouveaux résultats ont été présentés à l'ESMO en septembre 2015, montrant une supériorité de l'afatinib par rapport à l'erlotinib en matière de réponse objective (5,5% versus 2,8%) et de contrôle de la maladie (50,5% et 39,5%). Egalement, la durée de réponse est de 7,9 mois pour afatinib et 3,71 mois pour erlotinib.

Les résultats de SG ont également été présentés et montrent une SG pour afatinib de 7,9 mois versus 6,8 mois pour erlotinib (p=0,008).

Le 25 février 2016, Giotrif® a obtenu un avis favorable du CHMP en vue d'une nouvelle AMM chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde métastatiques.

- *SWOT de Giotrif®*

<p><b>FORCES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mécanisme d'action multicible et irréversible</li> <li>- Etude pivotale (LL3): large étude (n=345) chez les EGFR+, population caucasienne et asiatique, bras comparateur de référence (alimta/cisplatine), datas d'efficacité (11,1 mois vs 6,9 pour la population globale et 13,6 mois vs 6,9 chez les patients avec des mutations fréquentes), étude de qualité de vie (amélioration de temps de détérioration des symptômes Toux-Dyspnée)</li> <li>-AMM naïf d'ITK</li> <li>-Etude LL6 confirme LL3</li> <li>-Adaptation posologique (50/40/30/20mg)</li> <li>-Large programme de développement clinique</li> </ul>	<p><b>FAIBLESSES</b></p> <p><u>Produit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Profil de tolérance : <ul style="list-style-type: none"> <li>• EI très fréquents chez + de 10% des patients,</li> <li>• % grade 3 = 14,4 diarrhées, 14 éruptions cutanées et 11,4 paronychies</li> <li>• 57% des patients ont eu une diminution des doses</li> </ul> </li> <li>- ITK de deuxième génération: ITK irréversibles développés pour surmonter la mutation de résistance T790M or pas d'efficacité in vivo sur la T790M</li> <li>-ASMR V : inexistant</li> <li>-Modalités de prise : contrainte horaire</li> </ul> <p><u>BI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-3<sup>ème</sup> ITK anti-EGFR a entrer sur le marché</li> <li>- Pas d'historique en Oncologie</li> </ul>
<p><b>OPPORTUNITÉS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Etude LL5 : afatinib après progression</li> <li>-Programme LUX-Lung : possibilité d'extension d'indication chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde métastatique</li> </ul>	<p><b>MENACES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Iressa® et Tarceva® bien intégré dans le marché</li> <li>-Programme LUX-Lung : risque d'éparpillement si obtention d'AMM dans d'autres cancers</li> <li>-ITK anti-EGFR de 3<sup>ème</sup> génération</li> </ul>

### c) Limites à l'utilisation des ITK de deuxième génération<sup>99</sup>

Il existe certaines limites à l'utilisation des ITK de deuxième génération.

Premièrement, Giotrif<sup>®</sup> a été développé pour avoir une activité sur les mutations de résistance aux ITK anti-EGFR de première génération, notamment la mutation T790M, or la molécule n'a pas montré in vivo de résultats satisfaisants.

Deuxièmement, les liaisons covalentes formées par un médicament avec sa cible permettent certes une interaction prolongée mais peuvent être impliquées dans le développement d'un certain nombre d'effets indésirables et/ou de réactions allergiques. On dit généralement que le pouvoir de sensibilisation d'une molécule est lié à sa capacité de former des liaisons covalentes.

Un médicament capable de se lier de façon irréversible à une protéine peut entraîner une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse non immédiate. Cette réaction entraîne le plus souvent à des effets indésirables cutanés (type éruptions cutanées).

### 3. Les ITK anti-EGFR de 3<sup>ème</sup> génération

#### a) Une nouvelle génération très attendue

Les ITK anti-EGFR de 3<sup>ème</sup> génération sont au cœur de l'actualité et de nombreux résultats ont été présentés lors des derniers congrès nationaux et internationaux comme à l'ASCO et l'ESMO 2015.

Le bénéfice des ITK anti-EGFR de 3<sup>ème</sup> génération est important chez les patients développant la mutation de résistance T790M.

Il semblerait également que les ITK anti-EGFR de 3<sup>ème</sup> génération soient plus actifs au niveau cérébral que les ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> génération chez les patients ayant la mutation de résistance T790M et également chez les patients ayant une mutation activatrice de l'EGFR. Or, plus de 30% des patients mutés EGFR vont progresser sous ITK sous la forme de métastases cérébrales. En effet, les thérapies ciblées de 1<sup>ère</sup> génération passent peu la barrière hémato-encéphalique et donc diffusent très peu au niveau encéphalique. Un passage un petit peu plus important sur les métastases cérébrales avait été observé avec l'afatinib.

On remarque l'intérêt d'analyser les mutations de résistance chez les patients ayant progressé sous ITK anti-EGFR, et l'importance de les détecter sur l'ADN tumoral, si la biopsie tumorale n'est pas possible.

On note une activité similaire des ITK de 3<sup>ème</sup> génération que la mutation T790M ait été détectée soit par la biopsie tissulaire soit par l'ADN circulant.

#### b) Les molécules les plus avancées dans leur développement

Deux molécules de 3<sup>ème</sup> génération actives sur les mutations activatrices et la mutation T790M ont démontré leur efficacité chez des patients devenus résistants aux ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, l'osimertinib et la rocilétinib. Leurs profils d'efficacité et de tolérance sont proches, bien que le rocilétinib induise 30% d'hyperglycémie.

Une troisième molécule, HM61713, a montré des résultats intéressants lors d'une étude de phase I après échec sous ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération.

- *L'osimertinib – Tagrisso® (AZD9291)* <sup>100,101,102</sup>

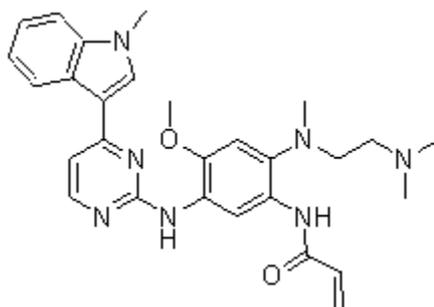


Figure 36. Structure chimique de la molécule AZD9291.

Développé par le laboratoire AstraZeneca, l'AZD9291 est un ITK irréversible de 3<sup>ème</sup> génération actif sur l'EGFR et la mutation T790M. C'est un traitement à prendre par voie orale en une prise quotidienne.

L'AZD9291 a d'abord été testé à travers deux études de phase I et II (AURA I et II) après échec sous ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et a montré des très bons résultats d'efficacité.

A la dose choisie de 80 mg par jour, l'AZD9291 a montré au cours de l'essai AURA II, des données d'efficacité très prometteuses en cas de tumeur T790M+ avec une SSP de 9,6 mois, un taux de réponse impressionnant de 61% et un taux de contrôle de la maladie de 95%. Pour les patients ne présentant pas de mutation T790M, la SSP était de 2,8 mois, le taux de réponse de 21% et le taux de contrôle de la maladie de 61%. Ceci avec des bons résultats de tolérance, notamment les taux de diarrhées et de rash étaient de 1% et 0% (33% tous grades et 32% tous grades).

L'AZD9291 est testé dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, évaluant l'AZD9291 à 80mg par voie orale après échec sous ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération chez les patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation T790M versus chimiothérapie (pemetrexed + chimiothérapie à base de sels de platine). Le critère primaire est la SSP.

Une autre étude de phase III, l'essai FLAURA, compare en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement l'AZD9291 (80mg et 40mg) à l'erlotinib ou géfitinib. L'étude est en cours de recrutement. L'objectif est, entre autre, de positionner l'AZD9291 au mieux dans la stratégie thérapeutique. En effet, les ITK de 1<sup>ère</sup> génération ayant peu d'action inhibitrice sur la mutation T790M, ils peuvent induire l'apparition de mutation de l'EGFR et de mutation T790M provoquant une résistance acquise. L'AZD9291 pourrait empêcher l'apparition de cette résistance acquise. Le critère primaire de l'étude FLAURA est la SSP et un des critères secondaires est d'évaluer la SSP en fonction de la présence d'une mutation T790M ou d'une mutation de l'EGFR détectée dans l'ADN tumoral circulant.

L'AZD9291 est actuellement disponible sous la forme d'une ATU nominative et de cohorte en France. La molécule a obtenu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché en février 2016 par la commission européenne basée sur les études de phase II, AURA et AURAI.

Un essai de phase IV a été mis en place pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la molécule en vie réelle après échec à un premier ITK anti-EGFR (essai ASTRIS).

- *Le rocilétinib (CO-1686)*<sup>103,104</sup>

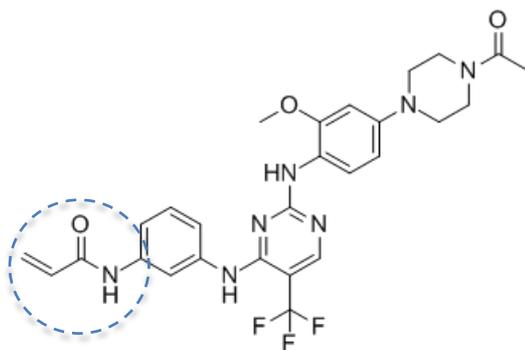


Figure 37. Structure chimique de la molécule rocilétinib.

Développé par Clovis, le rocilétinib est un ITK de l'EGFR de 3<sup>ème</sup> génération irréversible ciblant à la fois les mutations activatrices de l'EGFR, notamment L858R et délétion de l'exon 19 et la mutation T790M. Il se lie sélectivement à ces récepteurs, en épargnant les récepteurs de formes sauvages.

Les doses cliniquement actives ont été recherchées au cours d'une phase I, 500 mg et 625 mg deux fois par jour ont été retenus.

Cette phase I a mis en évidence des effets indésirables fréquents tels que des diarrhées, des nausées et vomissement, un allongement de l'intervalle QT et 53% d'hyperglycémie. L'essai TIGER-X est un essai de phase I/II évaluant le rocilétinib chez 130 patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire métastatique avec mutation de l'EGFR et en progression après l'administration d'au moins une ligne d'inhibiteur de tyrosine kinase. Dans la phase II, à la dose de 900mg deux fois par jour, le taux de réponse était de 56% chez les patients avec mutation T790M et de 26% chez les patients sans cette mutation. Le taux de contrôle de la maladie était de 93% et la SSP de 13,1 mois. En matière de tolérance, l'hyperglycémie (22% de grade 3) et l'allongement de l'intervalle QT (5% de grade 3) étaient fréquemment observés.

Un génotypage systématique de la mutation T790M était réalisé sur rebiopsie tumorale et sur ADN tumoral circulant. Les résultats montrent une efficacité intéressante que le testing soit fait au niveau tissulaire ou au niveau de l'ADN tumoral circulant.

### c) Limites à l'utilisation des ITK de 3<sup>ème</sup> génération<sup>105</sup>

Les ITK anti-EGFR de troisième génération se trouvent également confrontés à l'émergence de clone résistant.

Les mécanismes de résistance aux ITK de 3<sup>ème</sup> génération sont aujourd'hui mal connus. Une étude récente de Kenneth S Thress et al. a étudié l'ADN tumoral circulant de sept patients atteints d'un CBNPC avancé / métastatique et traités par l'AZD9291 durant l'étude de phase I AURA (sous condition d'avoir l'échantillon d'ADN tumoral circulant pré et post- traitement). L'objectif était de comprendre pourquoi les patients ont progressé sous AZD9291. Par séquençage de nouvelle génération (NGS), l'ADN étudié a mis en évidence une nouvelle mutation C797S sur l'exon 20.

La mutation C797S affaiblirait la liaison covalente entre le traitement et la protéine de l'EGFR.

Des expériences complémentaires pour confirmer ses résultats ont été faites sur les souris ou par ddPCR. Les résultats ont montré que les cellules avec mutation C797S

étaient moins sensibles à l'AZD9291 ainsi qu'au CO-1686 et que les mutations peuvent être présentes sur le même allèle que la mutation T790M ou sur un allèle différent.

La mutation acquise C797S pourrait induire une résistance à tous les ITK anti-EGFR en se liant de façon covalente à l'EGFR.

La mutation a été retrouvée uniquement chez les patients présentant une délétion de l'exon 19. Zéro cas a été reporté chez les patients avec une mutation L858R dans cette étude.

La découverte de cette mutation est donc un pas en avant mais ne peut pas expliquer toutes les résistances aux ITK anti-EGFR de troisième génération. On estime qu'elle est responsable de 40% des résistances.

## CONCLUSION

Aujourd'hui, l'avenir de l'oncologie thoracique est en pleine évolution et la médecine personnalisée est une des voies les plus prometteuses.

L'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules présentant des mutations de l'EGFR a permis de faire des progrès considérables dans la prise en charge des patients présentant ce type de tumeurs. Actuellement, trois molécules (ITK anti-EGFR de première ou deuxième génération) ont une autorisation de mise sur le marché en France en première ligne de traitement.

Aucun résultat d'étude n'a affirmé la supériorité de l'un des traitements sur l'autre, même concernant les ITK de deuxième génération. La concurrence entre ces thérapies ciblées est donc importante.

Pour se différencier dans cet univers ultra-concurrentiel, une entreprise doit anticiper les besoins des médecins et leur apporter des réels services. Une entreprise se doit d'accompagner les professionnels de santé et les patients tout au long du parcours patient. Aussi bien pour l'étape de détection de la mutation que pour le suivi des patients, en passant par l'annonce de la maladie.

Cependant, tous les patients traités par ITK anti-EGFR vont inévitablement présenter une rechute. Qualifiée d'acquise ou secondaire, la résistance définit des patients présentant une maladie progressive après une réponse objective initiale ou après stabilisation. La progression tumorale sous ITK anti-EGFR des patients atteints de CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR est un vrai défi.

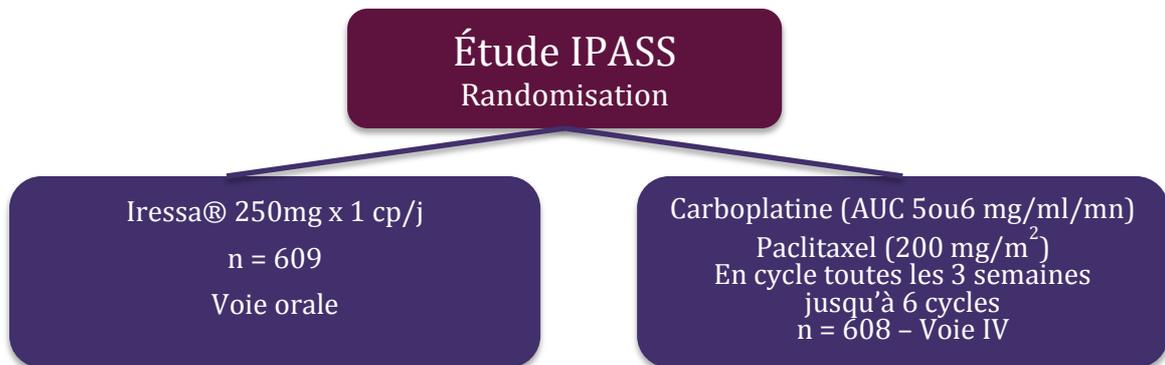
L'arrivée des ITK de troisième génération risque de changer globalement la prise en charge de ces patients, qui dans 60% des cas vont développer la mutation de résistance T790M. L'AZD9291 est la molécule la plus avancée parmi les ITK anti-EGFR de troisième génération dans son développement.

L'association de thérapies ciblées avec l'immunothérapie semble être également une voie prometteuse. Nous savons que l'immunothérapie est une nouvelle possibilité de traitements des CBNPC grâce à des résultats d'étude très encourageants. Ce sont des molécules pour lesquelles il y'a des signaux d'efficacité important, une sélection possible des malades, un bon profil de tolérance.

Nous pouvons nous demander quel serait l'intérêt d'associer des molécules d'immunothérapie avec des thérapies ciblées dans la prise en charge des patients en oncologie-thoracique ? Peut-on espérer une complémentarité des mécanismes d'action entre les deux classes de traitements ?

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Géfitinib testé chez les patients asiatiques atteints d'un cancer bronchique avec mutation de l'EGFR : Étude IPASS

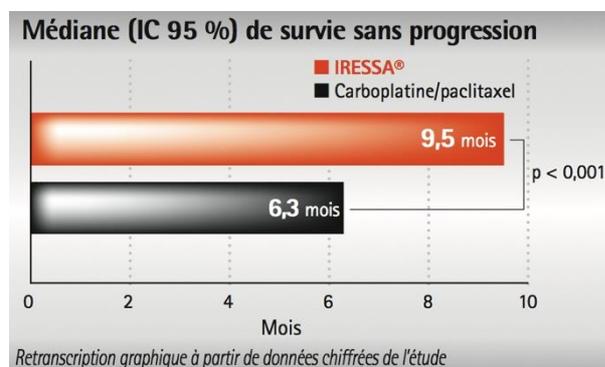


L'étude IPASS (Iressa Pan-Asian Study) est la première étude randomisée, ouverte, de phase III cherchant à démontrer l'efficacité du Gécitinib dans une population asiatique versus Carboplatine+Paclitaxel en première ligne de traitement.

- *Critère principal : SSP*

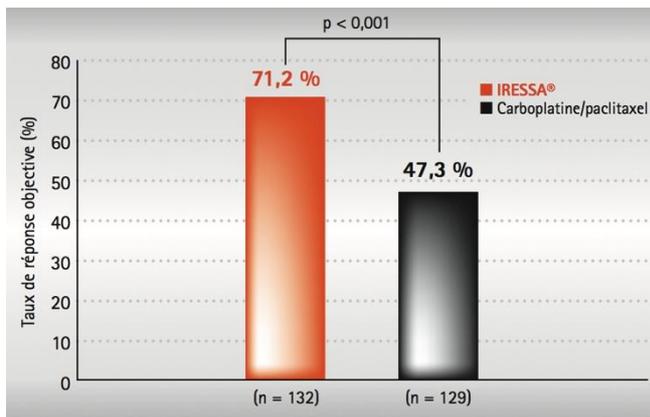
Cet essai montre que la probabilité de SSP est supérieure dans le groupe Gécitinib (Hazard ratio 0,74,  $p < 0,001$ ) chez les patients mutés EGFR tandis que la probabilité de SSP est inférieure dans le groupe gécitinib chez les patients non mutés.

Chez les patients EGFR muté, la médiane de SSP a été de 9,5 mois chez les patients traités par Iressa® versus 6,3 mois chez ceux traités par carboplatine/paclitaxel ( $p < 0,001$ ) soit un prolongement de 3,2 mois le la médiane de SSP.



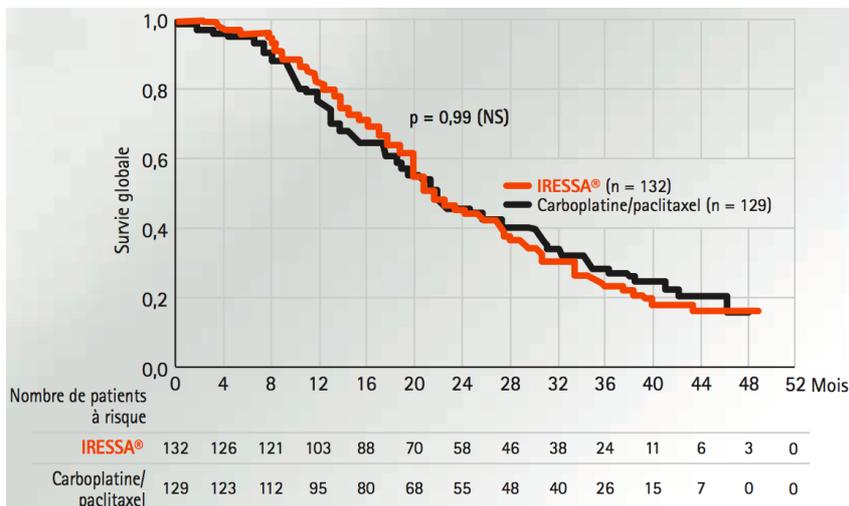
- *Critère secondaire : RO*

Concernant les critères secondaires, le taux de réponse objective était plus élevé pour le bras géfitinib dans le sous-groupe muté EGFR. En revanche dans le sous-groupe non mutés EGFR, le taux de réponse objective était moins élevé pour le bras géfitinib. En effet, dans la population mutée, les patients traités par géfitinib avec un taux de réponse objective supérieur de façon significative à ceux traités par carboplatine/paclitaxel (71,2 % vs 47,3%,  $p < 0,001$ ).



- Critère secondaire : SG

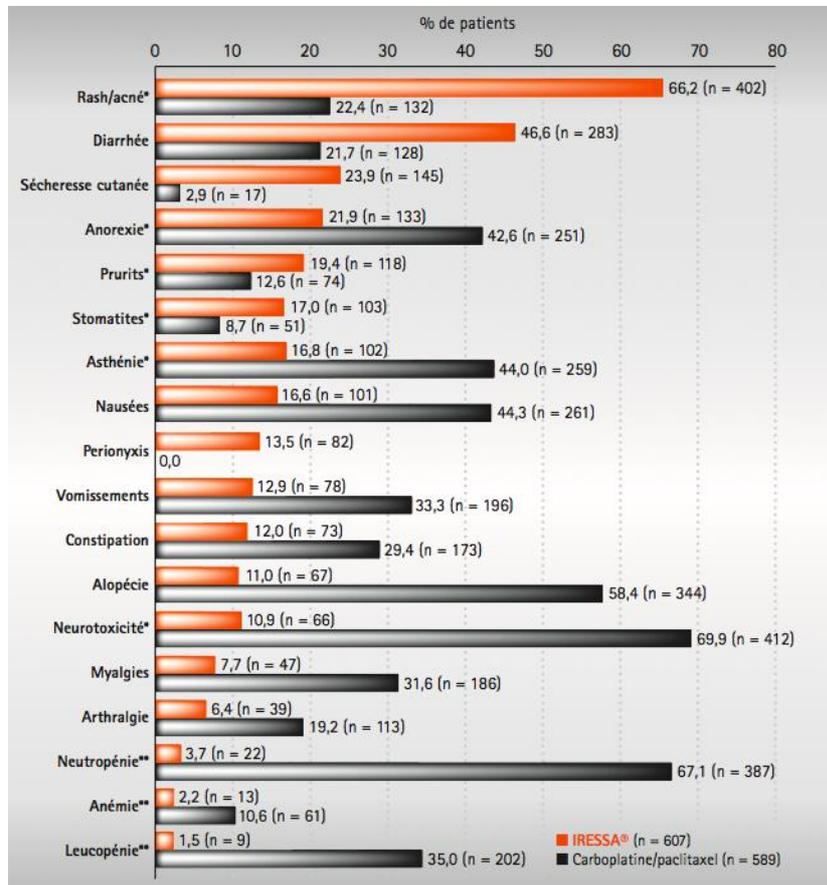
La SG n'a pas montré de différence significative ( $p = 0,99$ ) chez les patients mutés EGFR entre les 2 groupes. La médiane de SG a été de 21,6 mois dans le groupe Iressa® contre 21,9 mois dans le groupe carboplatine/paclitaxel.



- Tolérance

Enfin, Iressa® a également démontré une supériorité en qualité de vie. Dans le tableau ci-dessous on retrouve la fréquence des événements indésirables dans la population

totale. Les évènements qui ont été pris en compte sont ceux qui sont apparus au moins chez 10 % des patients, soit dans les groupes de patients traités, soit chez les patients en cours de traitement ou patients n'étant plus sous traitement depuis 28 jours, et s'il existait une différence d'au moins 5 % entre les groupes.



## ANNEXE 2 : Géfitinib testé chez les patients caucasiens atteints d'un cancer bronchique avec mutations activatrices de l'EGFR : Étude IFUM

### Étude IFUM Phase IV

Iressa® (25°mg x 1 cp/j)  
Jusqu'à progression de la maladie, toxicité intolérable ou arrêt pour une autre raison  
N = 106 – Voie orale

Le taux de mutation EGFR dans la population caucasienne étant de 10 alors qu'il est de 40% dans la population asiatique, les autorités de santé n'étaient pas sûrs d'être autorisées à transposer ces résultats dans une population caucasienne. Elles ont donc demandé donc à AstraZeneca de tester sa molécule dans la population caucasienne.

AstraZeneca a réalisé une étude observationnelle de phase IV appelée étude IFUM permettant de caractériser l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi du géfitinib chez les patients caucasiens atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, localement avancé ou métastatique et présentant une mutation activatrice de l'EGFR.

- *Critère principal : RO*

Les résultats de l'étude IFUM publiés en 2013 montrent un taux de réponse objective totale de 69,8%.

- *Critères secondaires : taux de contrôle de la maladie, SSP et SG*

Un taux de contrôle de la maladie de 90,6%.

De plus, la SSP médiane en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients EGFR M+ est de 9,7 mois et la SG dans cette population est de 19,2 mois.



SSP en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients caucasiens EGFR M+



SG en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients caucasiens EGFR M+

- *Tolérance*

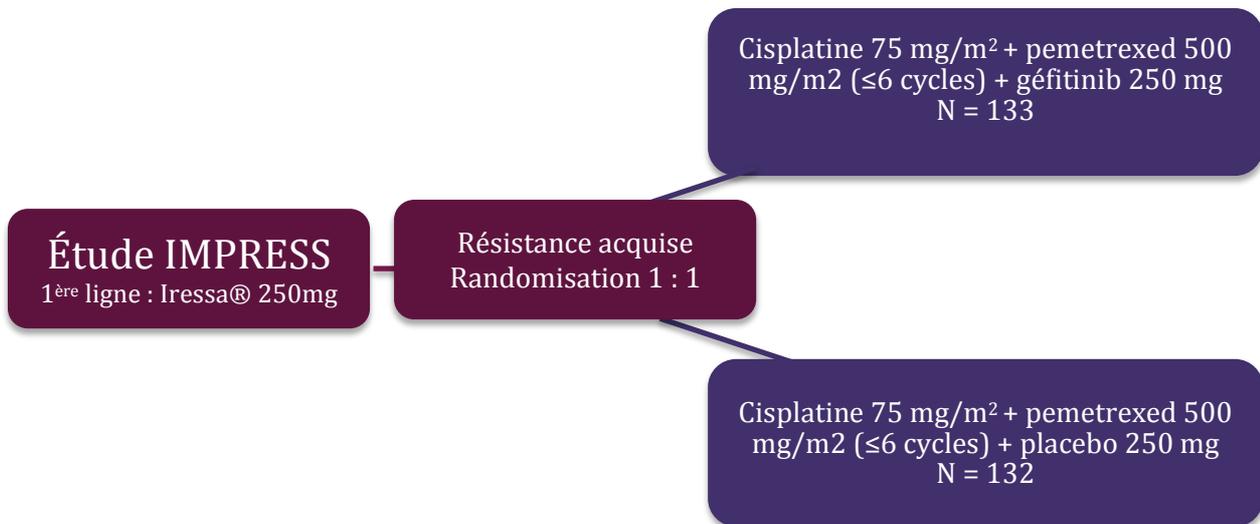
Le profil de tolérance a été similaire à l'étude IPASS.

- *Critères exploratoires*

Une comparaison du statut de la mutation de l'EGFR entre l'ADN tumorale et l'ADN circulant a été réalisée dans la population totale (N=652).

L'évaluation de l'ADNc dans le plasma a permis de démontrer que le taux de détection de mutation EGFR est plus élevé dans le tissu tumoral (13,7% des échantillons évaluables) que dans le plasma (10,6%) chez des patients dont les deux prélèvements ont été effectués avec une concordance très élevée de 94,3%.

### ANNEXE 3 : Géfitinib testé comme traitement associé à la chimiothérapie après progression sous géfitinib: Étude IMPRESS



Les patients dans l'étude de phase III IMPRESS sont atteints d'un CBNPC de stade avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR et ont eu une résistance acquise lors de la première ligne de traitement. L'étude compare la poursuite du géfitinib en association à la chimiothérapie à la chimiothérapie seule chez 265 patients.

Le critère primaire de l'essai était la SSP et était identique dans les deux bras (5,4 mois). Le taux de réponse et de contrôle de la maladie étaient également identiques, respectivement de 32 % et 84 % dans le groupe géfitinib, et de 34 % et 79 % dans le groupe placebo. Les données de SG ne sont pas encore matures à ce jour avec seulement 33% des événements attendus ayant été observés. Pour le moment, la SSP dans le sous-groupe géfitinib est plus courte avec 14,8 mois contre 17,2 mois pour la chimiothérapie seule.

## ANNEXE 4 : Étude BR.21



Contrairement au géfitinib, l'erlotinib est le seul inhibiteur de l'EGFR dont l'administration est approuvée pour le traitement en seconde ligne et plus des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancée ou métastatique, sans restriction du statut mutationnel de l'EGFR.

Son AMM a été accordée en 2005 suite à l'étude pivot de phase III BR.21 démontrant l'efficacité et l'innocuité de Tarceva® en deuxième ou troisième ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie versus placebo.

- *Critère principal : SG*

La SG médiane était de 6,7 mois dans le groupe Tarceva® contre 4,7 mois dans le groupe placebo.

- *Critères secondaires : SSP et RO*

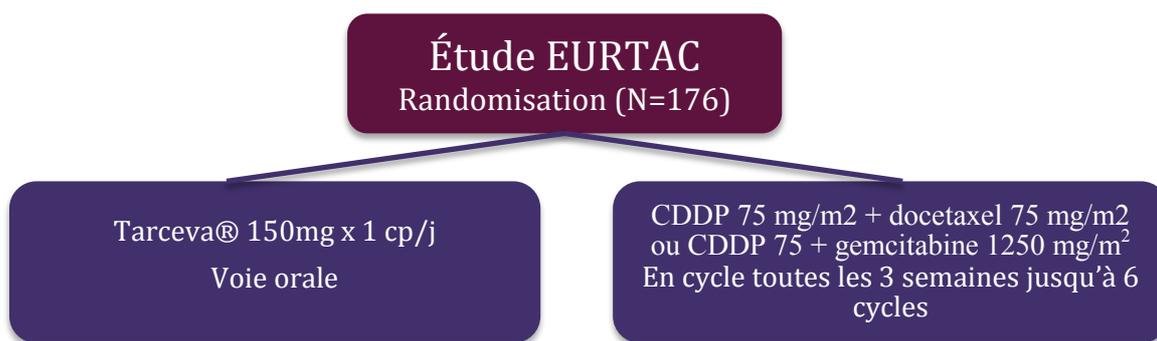
La SSP médiane était de 9,7 semaines pour le groupe Tarceva® contre 8,0 semaines pour le groupe placebo.

Le taux de réponse objectif était de 8,9%. La durée médiane de réponse était de 34,3 semaines.

- *Tolérance*

Concernant la tolérance, 19% des patients sous erlotinib ont nécessité une diminution de la dose en raison d'effets toxiques dus au traitement vs 2% dans le bras placebo.

## ANNEXE 5 : Étude EURTAC (étude pivotale) : chez les patients caucasiens



L'étude EURTAC (European Randomised Trial of Tarceva vs. Chemotherapy) est la première étude de phase III chez les patients caucasiens mutés EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21 L858R) atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique comparant Tarceva® à une chimiothérapie à base de sels de platine.

En 2011, les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude EURTAC ont démontré l'efficacité de Tarceva® en tant que traitement de première intention dans le CBNPC chez des patients avec des mutations activatrices de l'EGFR.

- *Critère primaire : SSP*

Sur le critère de jugement principal de SSP, Tarceva® a presque doublé la période sans aggravation de la maladie avec 9,7 mois contre 5,2 mois pour la chimiothérapie, soit une diminution du risque de s'aggraver de 63%.

- *Critères secondaires : RO et SG*

Le taux de réponse objective était de 54,5% contre 10,5%.

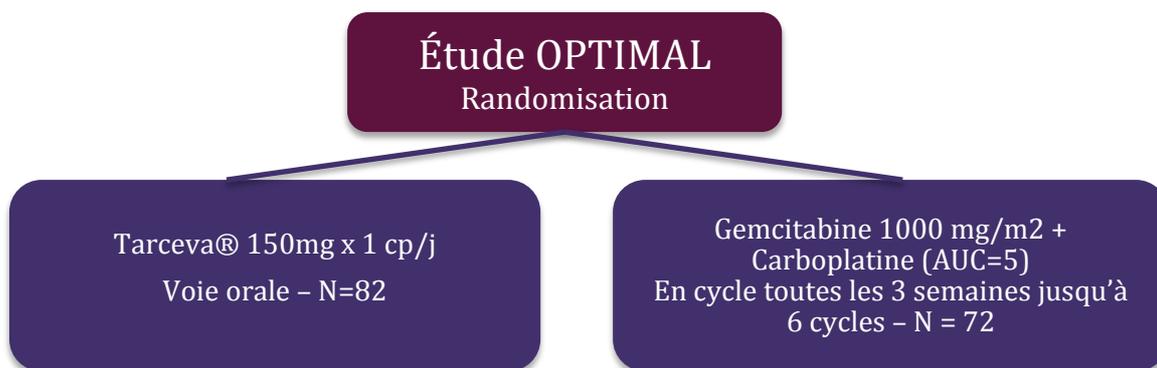
En revanche, la médiane de SG n'a pas montré différence significative entre les deux groupes avec 22,9 mois pour Tarceva® contre 18,8 mois pour la chimiothérapie.

- *Tolérance*

Le profil d'innocuité de Tarceva® a été similaire à ceux constatés dans les précédentes études dans le CBNPC.

En conclusion, on observe une différence significative sur la SSP en faveur d'erlotinib mais pas de différence significative concernant la SG entre les deux bras de traitement.

## ANNEXE 6 : Étude OPTIMAL (étude supportive) : chez les patients asiatiques



L'étude de phase III OPTIMAL compare Tarceva® en première ligne de traitement à une chimiothérapie classique.

- *Critère primaire : SSP*

Les résultats sont présentés en 2011 et montrent que la SSP (critère d'évaluation primaire) est presque triplé avec 13,1 mois pour Tarceva® contre 4,6 mois pour la chimiothérapie.

- *Critères secondaires : RO et SG*

Les patients sous Tarceva® étaient 83% à présenter une diminution de la taille de leur tumeur (taux de réponse objective) contre 36% pour la chimiothérapie soit plus de deux fois plus nombreux que les patients sous chimiothérapie.

Les résultats de SG n'étaient pas matures au moment de la publication.

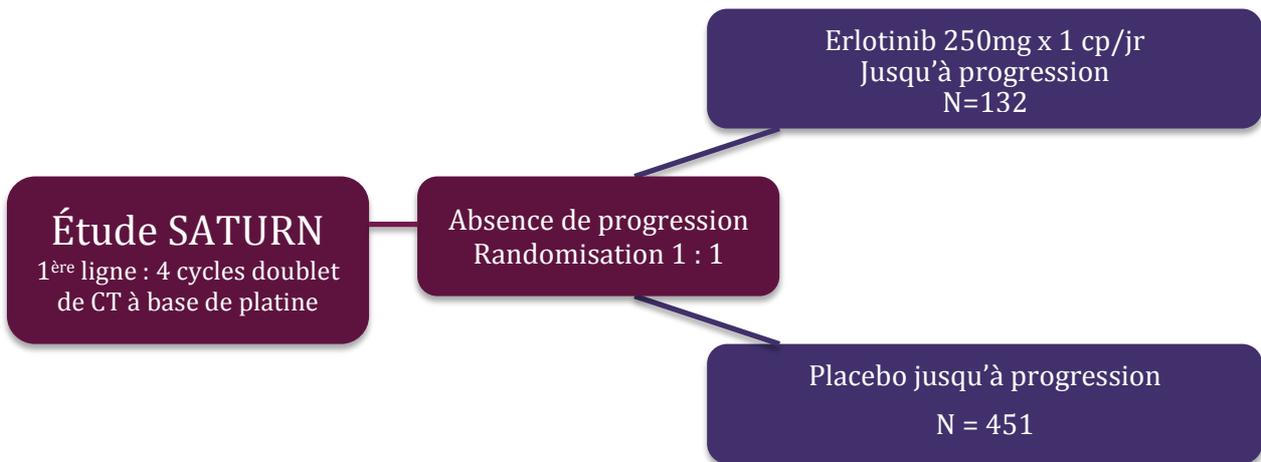
- *Tolérance*

Le profil de tolérance est favorable avec une incidence moindre d'effets indésirables au total et d'effets indésirables graves versus chimiothérapie.

En conclusion, erlotinib améliore de manière significative la SSP et le contrôle de la maladie des patients atteints de CBNPC EGFR M+ en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement versus la chimiothérapie.

Depuis 2011, grâce aux études OPTIMAL et EURTAC, le Tarceva® bénéficie donc d'une deuxième AMM accordée par l'EMA pour le traitement en monothérapie des patients avec une mutation activatrice de l'EGFR.

## ANNEXE 7 : Étude SATURN



Dans l'étude de phase III SATURN, Tarceva® est administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine chez les patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique.

En 2010, les résultats démontrent une bonne efficacité et tolérance de Tarceva®.

- *Critère primaire : SSP*

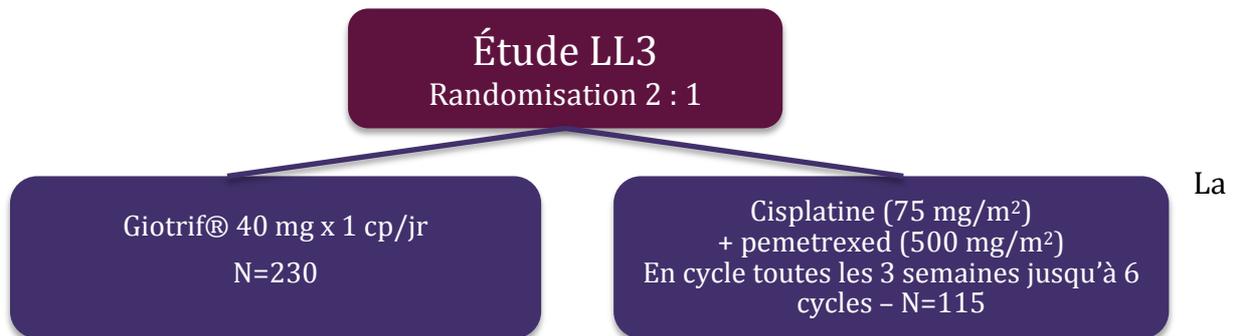
Le critère principal de l'étude était la SSP qui était en moyenne de 22,4 semaines pour le groupe Tarceva® contre 16 semaines pour le groupe placebo.

- *Critère secondaire : SG*

La SG médiane était de 12,0 mois dans le groupe Tarceva® contre 11,0 mois dans le groupe placebo.

A la suite de cela, Tarceva® a obtenu son indication en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

## ANNEXE 8 : Afatinib testé chez les patients caucasiens et asiatiques atteints d'un cancer bronchique avec mutations activatrices de l'EGFR : Étude LUX Lung 3



LL3 évalue l'efficacité et la sécurité de Giotrif® chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR (comprenant plus de 70% d'asiatiques). Les patients ont été testés sur 29 mutations différentes de l'EGFR. Une analyse de sous-groupe a également été effectuée pour les mutations les plus fréquentes à savoir del 19 et L858R avec 204 patients sous Giotrif® et 104 patients sous chimiothérapie.

- *Critère primaire : SPP*

La SSP médiane a été significativement supérieure dans le groupe Giotrif® avec 11,1 mois contre 6,9 mois dans le groupe chimiothérapie. Ces résultats sont encore plus intéressants dans le sous-groupe des mutations où la SSP médiane est de 13,6 mois contre 6,9 mois.

Cependant si on regarde plus particulièrement l'ethnie des patients, la SSP n'est pas significative chez les patients non-asiatiques alors qu'elle l'est chez les patients asiatiques (indépendant review).

- *Critères secondaires : RO et SG*

Le taux de réponse objective a été de 56,1% dans le groupe Giotrif contre 22,6% dans le groupe chimiothérapie. La SG n'a, encore une fois, pas montré de supériorité versus chimiothérapie avec 28,1 mois pour Giotrif® et 28,2 mois pour la chimiothérapie. De même pour le sous-groupe des mutations les plus fréquentes, la différence n'est pas significative même si on atteint 30,3 mois de SG pour Giotrif® versus 26,2 mois pour la chimiothérapie.

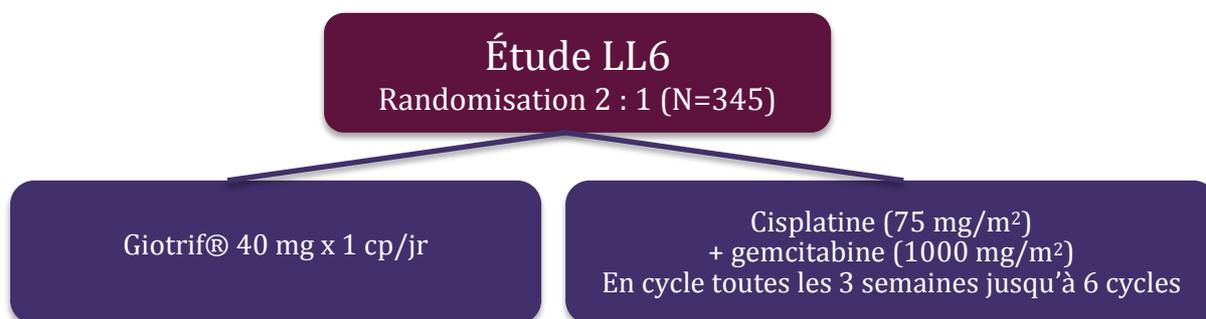
- *Tolérance*

Les effets indésirables sont très fréquents chez plus de 10% des patients.

De plus, Giotrif® entraîne de nombreux effets indésirables de grade 3 % dont 14,4% de diarrhées, 14% d'éruptions cutanées et 11,4% de paronychies. Les paronychies sont des inflammations du pourtour des ongles qui se traduisent cliniquement par un érythème, un œdème et une peau fragilisée. Les stomatites sont une inflammation de la muqueuse buccale entraînant un érythème avec desquamation pouvant évoluer vers de véritables ulcérations.

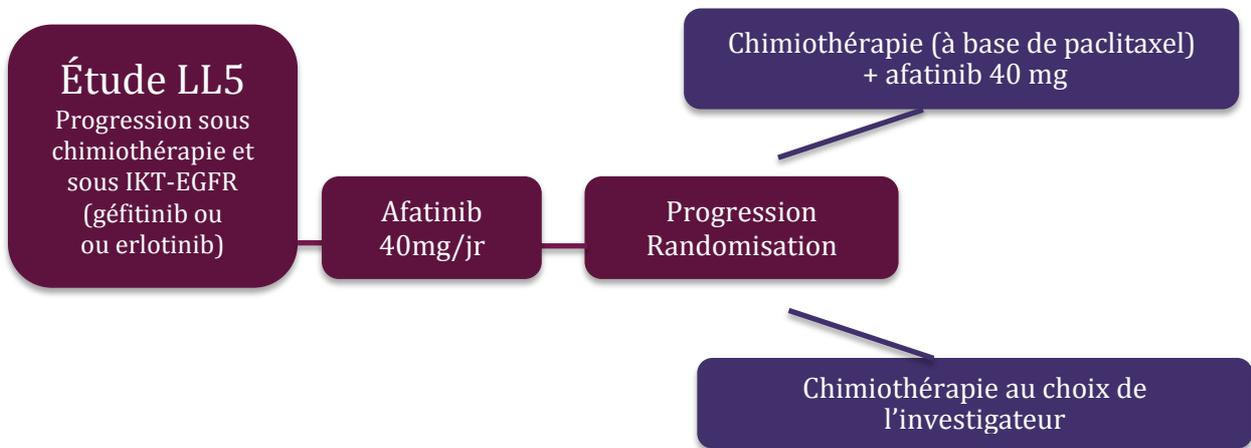
Durant cet essai, 57% des patients ont eu une diminution des doses.

**ANNEXE 9 : Afatinib testé chez les patients asiatiques atteints d'un cancer bronchique avec mutations activatrices de l'EGFR : Étude LUX Lung 6**



L'étude LL6 vient supporter l'étude LL3 mais avec un bras comparateur différent. En groupant les résultats de l'étude LL6 et LL3, Boehringer Ingelheim a montré que l'afatinib augmente la SG (versus chimiothérapie) chez les patients porteur de la mutation la plus courante (délétion de l'exon 19) avec une SG médiane de 27,3 mois contre 24,3 mois pour la chimiothérapie soit une augmentation de 3 mois. Ainsi le risque de décès est réduit de façon significative de 19%. Jusqu'à ce jour, aucun ITK anti-EGFR n'avait démontré une augmentation de la SG versus chimiothérapie, cependant cette analyse poolée n'était pas prévue au protocole, ce qui peut contester les résultats. (D)

## ANNEXE 10 : Afatinib testé comme traitement associé à la chimiothérapie après progression sous ITK anti-EGFR: Étude LUX-Lung 5



La LL5 est la première étude de phase III démontrant un bénéfice en continuant le traitement par ITK anti-EGFR en association à la chimiothérapie après progression de la tumeur.

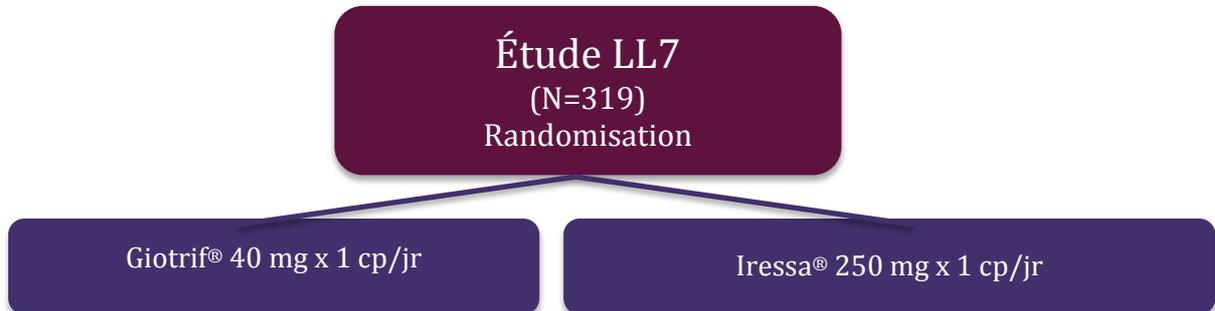
- Critère primaire : SPP

La médiane de SSP est supérieure avec l'association afatinib/chimiothérapie (5,6 mois) versus chimiothérapie seule (2,8 mois)

- Critère secondaire :

Le taux de réponse objective est également supérieur sous afatinib/chimiothérapie (32,1%) plutôt que avec la chimiothérapie seule (13,2%).

## ANNEXE 11 : Afatinib testé en traitement de première ligne contre géfitinib : Étude LUX Lung 7



Cette étude LL7 est une étude de phase IIb en première ligne de traitement comparant afatinib et géfitinib chez les patients atteints d'un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR.

Publiés au congrès de l'ESMO Asia en décembre 2015, les premiers résultats semblent montrer une amélioration de l'afatinib versus géfitinib sur différents critères d'efficacité :

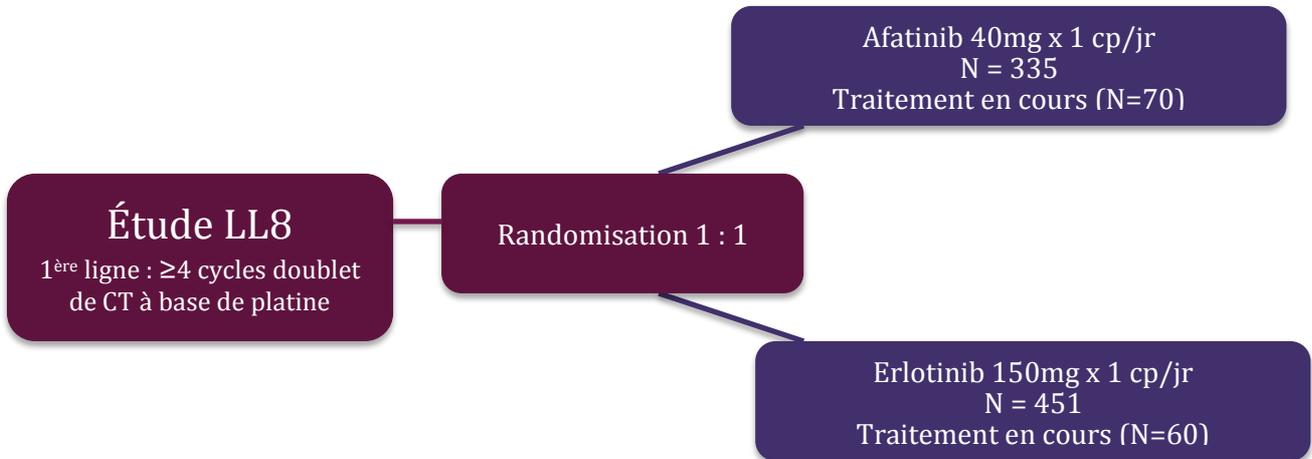
- Diminution du risque de progression tumorale avec afatinib versus géfitinib
- En matière de survie, 27% des patients sous afatinib étaient vivants à 18 mois, versus 15% des patients sous géfitinib ( $p=0,018$ ) et 18% des patients sous afatinib étaient vivants à 24 mois, versus 8% des patients sous géfitinib ( $p=0,018$ )
- Amélioration significative du taux de réponse avec l'afatinib (RO=70%) versus géfitinib (RO=56%),  $p=0,008$ .
- Durée de réponse médiane avec l'afatinib de 10,1 mois et 8,4 mois pour géfitinib.
- Résultat de SG non mature

En matière de tolérance :

- Profil de tolérance différent
- Fréquence des effets indésirables de hauts grades similaires

Ces résultats ont été analysés sur certains sous-groupes de patient, pas toujours prévu initialement au protocole. Les résultats n'ont pas été encore publiés ainsi nous ne pouvons pas conclure sur cette étude.

## ANNEXE 12 : Afatinib testé comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne versus erlotinib : Étude LUX Lung 8



L'essai de phase III est la première étude comparative entre deux inhibiteurs de tyrosine kinase dans le cancer du poumon. En l'effet, la LL8 compare l'afatinib à l'erlotinib en deuxième ligne de traitement chez les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde métastatique. Les premiers résultats ont été présentés lors du congrès de l'ESMO en septembre 2014. Le critère primaire était la SSP.

L'essai montre un bénéfice de SSP (2,4 versus 1,9 mois), du taux de réponse (4,8 % versus 3,0 %) et du taux de contrôle de la maladie (45,7 % versus 36,8 %) en faveur de l'afatinib. La réponse objective était de 3,8 mois dans le bras erlotinib et de 9,2 mois dans le bras afatinib.

Le profil de tolérance n'était pas significativement différent entre les 2 inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR, cependant le risque de stomatite et de diarrhées était supérieur avec l'afatinib.

Les résultats de SG matures ont été présentés à l'ESMO 2015 et montrent une amélioration significative de la SG en faveur de afatinib (7,9 mois versus 6,8 mois pour erlotinib, P=0,008)

Bien que ces données montrent un avantage d'utilisation de l'afatinib en deuxième ligne de traitement versus erlotinib, les résultats de SSP sont numériquement faibles et nous invite à réévaluer les essais comparant la chimiothérapie versus les inhibiteurs de tyrosine kinase. De plus, les résultats de SG ne sont pas matures aujourd'hui et sont nécessaires pour conclure sur cet essai.

## Bibliographie

---

- <sup>1</sup> Robert J. Biologie des cancers : le bilan d'une décennie. Bull Cancer 2010;97:1212-13.
- <sup>2</sup> Robert J. Signalisation cellulaire et cancer. Bull Cancer 2010;97:1215-22.
- <sup>3</sup> Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'inCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2014
- <sup>4</sup> Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'inCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2014
- <sup>5</sup> <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-poumon/les-symptomes>
- <sup>6</sup> <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=10> consulté le 30/01/2016
- <sup>7</sup> Hanahan and Weinberg 2000
- <sup>8</sup> <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-poumon/les-differents-types-de-tumeurs-bronchiques/cancers-bronchiques-non-a-petites-cellules-cbnpc>
- <sup>9</sup> <http://cmap.ccdmd.qc.ca/rid=1M1VT6PWS-1X3GYHP-90D/2%20%20CANCER%20DU%20POUMON.cmap>, consulté le 30/01/16
- <sup>10</sup> JP Sculier. Classification TNM du cancer bronchique. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 388-394.
- <sup>11</sup> Ramon Rami-Porta. The IASLC lung cancer staging project the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Onco. 2014 ;9: 1618-1624
- <sup>12</sup> Les traitements possibles des cancers du poumon, <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-poumon/les-differents-traitements-possibles>, consulté le 30/01/2016
- <sup>13</sup> Lippman, S.M. & Spitz, M.R., 2001
- <sup>14</sup> Spivack, S.D. et al, 1997
- <sup>15</sup> Pasi A et al. ROS1 rearrangements in Lung Cancer. A News Genomix Subset of Lung Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2012;30(8): 878-9
- <sup>16</sup> Ruppert AM, et al. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. REV Mal Respo. 201 ; 28 : 565-577
- <sup>17</sup> Hubert P. Bull Cancer 2006 ; hors-série : 17-24
- <sup>18</sup> Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. Nature Medicine, Novembre 2013, volume 19(11) : 1389-1400
- <sup>19</sup> Pierre HUBERT, Sandrine FAIVRE. Ciblage des récepteurs Erb-B/HER. Collection : L'innovation thérapeutique en oncologie. 2008.
- <sup>20</sup> Ruppert AM, et al. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. Rev Mal Respi. 2011; 28: 565-577
- <sup>21</sup> Cadranel J, et al. Prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques mutés pour l'EGFR. Rev Mal Respir. 2012; 4: 583-598
- <sup>22</sup> ©Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt, février 2010.
- <sup>23</sup> Cadranel J, et al. Prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques mutés pour l'EGFR. Rev Mal Respir. 2012; 4: 583-598.

- 
- <sup>24</sup> Moro-Sibilot D, et al. Translocation EML4- ALK : Techniques de détection, variantes, implications thérapeutiques. *Rev Mal Respir.* 2012 ; 4 : 599-603
- <sup>25</sup> Ahearn IM, et al. Regulating the regulator: post-translational modification of RAS. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011; 13(1): 39-51
- <sup>26</sup> Liang H, et al. Differential expression of RBM5, EGFR and KRAS mRNA and protein in non-small cell lung cancer tissues. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012; 31: 36
- <sup>27</sup> Karachaliou N, et al. KRAS Mutations in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012, pii: S1525-7304(12)00222-7.
- <sup>28</sup> Bernaudin JF. Biologie des cancers bronchopulmonaires. *Bull Cancer* 2010; 97: 1323-1334
- <sup>29</sup> Little AS, Smith PD, Cook SJ. Mechanisms of acquired resistance to ERK1/2 pathway inhibitors *Oncogene* 2013, 32: 1207-15
- <sup>30</sup> Paik PK, et al. Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring BRAF Mutations. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29 : 2046-51.
- <sup>31</sup> Westin JR. Status of PI3K/Akt/mTOR Pathway Inhibitors in Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2014. DOI: 10.1016/j. clml.2014.01.007.
- <sup>32</sup> Polivka J Jr, Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacology & Therapeutics* 2014; 142: 164–175.
- <sup>33</sup> haft JE, et al. Coexistence of PI3KCA and other oncogene mutations in lung adenocarcinoma-Rationale for comprehensive mutation profiling. *Cancer Mol. Therap.* 2011; 11: 485-91.
- <sup>34</sup> Mazières J, Milia J. Les mutations de HER2 dans les cancers bronchiques : caractéristiques et perspectives thérapeutiques. *Rev Mal Respir.* 2012; 4(6): 657-661.
- <sup>35</sup> Mazières J, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol.* 2013 Jun; 31(16): 1997-2003.
- <sup>36</sup> S. Rothschild et al. Nouveaux concepts thérapeutiques dans le cancer bronchique. *Forum Med Suisse,* 2011 ;11(50) :941-947
- <sup>37</sup> ©Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2012, en vue d'optimiser leur évolution. Collection Bilans d'activité et d'évaluation, ouvrage collectif édité par l'INCa, janvier 2014.
- <sup>38</sup> © Haute Autorité de santé. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définition et méthode d'évaluation – Fév 2014
- <sup>39</sup> ©Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2012, en vue d'optimiser leur évolution. Collection Bilans d'activité et d'évaluation, ouvrage collectif édité par l'INCa, janvier 2014.
- <sup>40</sup> Hirsch FR, Bunn PA Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-23
- <sup>41</sup> Cadranel J et al. Mutation de l'EGFR, de l'étude du gène à la pratique clinique : exemplarité ou exception ? *Revue des Mal. Respi. Act.* (2013) 5, 519-537
- <sup>42</sup> Analyses des mutations du gène EGFR dans le cancer du poumon par la plateforme de génétique moléculaire des cancers d'Aquitaine en 2010
- <sup>43</sup> Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées. Collection Soins et vie des malades, INCa, février 2010.
- <sup>44</sup> Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010

- 
- <sup>45</sup> Cadranel J et al . Therapeutic strategy for advanced EGFR mutant non-small-cell lung carcinoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2013;88:477-93.
- <sup>46</sup> Petrelli F et al . Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin Lung Cancer* 2012;13:107-14.
- <sup>47</sup> Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163-67.
- <sup>48</sup> Yun CH, Mengwasser† KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *PNAS*. February 12, 2008 vol. 105 no. 6 2070-2075
- <sup>49</sup> Oncolor : cancer bronchique non à petites cellules, [http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Cancer\\_bronchique\\_non\\_à\\_petites\\_cellules#Stades\\_IV](http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Cancer_bronchique_non_à_petites_cellules#Stades_IV), consulté le 30/01/2016
- <sup>50</sup> Besse B. et al. 2<sup>nd</sup> ESMO Consensus Conference on Lung Cancer : non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 25: 1475-1484, 2014.
- <sup>51</sup> Alice T. Shaw et al. Resensibilization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med* 374;1, January 7, 2016
- <sup>52</sup> Cadranel J, et al . Therapeutic strategy for advanced EGFR mutant non-small-cell lung carcinoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2013;88:477-93.
- <sup>53</sup> Lassau N. Quelle imagerie pour les thérapies ciblées ? *Bull Cancer*. 2008 ;95(10) :989-993
- <sup>54</sup> Yu HA, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2240-7
- <sup>55</sup> Denis MG, et al. EGFR T790M resistance mutation in non small-cell lung carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2015;444:81-85
- <sup>56</sup> Bosc C, et al. Rebiopsy during disease progression in patients treated bu TKI for oncogene-addicted NSCLC. *Target Oncol*. 2014
- <sup>57</sup> Chouaid C, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer : prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014;86:170-173
- <sup>58</sup> P. Hofman. La biopsie liquide en oncologie : le temps est-il venu ? *Correspondances en Onco-Théranostic* 2013 ;II(4):161.
- <sup>59</sup> A. Vallée, M. Denis. Apports potentiels de l'ADN circulant pour la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules. *Correspondances en Onco-Théranostic* 2013 ;II(4):174-179
- <sup>60</sup> El Messaoudi S, et al. Circulating cell free DNA: Preanalytical considerations. *Clin Chim Acta*. 2013;424:222-30.
- <sup>61</sup> Pantel K, et al. Real-time Liquid Biopsy in Cancer Patients: Fact or Fiction? *Cancer Res*. 2013;73:6384-8.
- <sup>62</sup> Vallée A, et al. Plasma is a better source of tumor-derived circulating cell-free DNA than serum for the detection of EGFR alterations in lung tumor patients. *Lung Cancer*. 2013;82(2):373-4
- <sup>63</sup> Luo J, et al. Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of EGFR mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:6269.

- 
- <sup>64</sup> Denis MG, et al. EGFR T790M resistance mutation in non small-cell lung carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2015;444:81-85
- <sup>65</sup> Pierre HUBERT, Sandrine FAIVRE. Ciblage des récepteurs Erb-B/HER. Collection : L'innovation thérapeutique en oncologie. 2008.
- <sup>66</sup> Andrew J. Barker et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (Iressa<sup>TM</sup>): An orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 11 (2001) 1911-1914
- <sup>67</sup> Wu et al. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):422-39
- <sup>68</sup> RCP Iressa<sup>®</sup>
- <sup>69</sup> Muhsin M et al. Fresh from the pipeline. Géfitinib. *Nature Reviews*. 2003 ; 2 : 515-516
- <sup>70</sup> Andrew J. Barker et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (Iressa<sup>TM</sup>): An orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 11 (2001) 1911-1914
- <sup>71</sup> Yen C, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell* 11, 217-227, March 2007
- <sup>72</sup> JT Lynch, DW Bell, R Sordella *et al.* Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39
- <sup>73</sup> Jérôme Fayette et Jean-Charles Soria « Thérapies moléculaires ciblées : l'exemple de l'Iressa<sup>®</sup> (ZD1839) / Targeting molecular therapy by Iressa<sup>®</sup> (ZD1839) » *médecine sciences*, vol. 19, n° 11, 2003 : 1052-1054.
- <sup>74</sup> Andreas Pircher et al. Rationale of a relaunch of gefitinib in Caucasian non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* (2010), doi:10.1016/j.lungcan.2010.01.17
- <sup>75</sup> JG Paez et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500
- <sup>76</sup> JT Lynch, DW Bell, R Sordella *et al.* Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39
- <sup>77</sup> W Pao et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13306-11
- <sup>78</sup> Mok T.S. et al. *N Engl J Med* 2009;361:1-11
- <sup>79</sup> JY Douillard et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *British Journal of Cancer* (2014) 110, 55-62
- <sup>80</sup> Thatcher N et al. *The Lancet* 2005; Vol 366 : 1527-1537
- <sup>81</sup> Kim S.E. et al. *Lancet* 2008;372:1809-18
- <sup>82</sup> Mitsudomi T. et al. *Lancet Oncology* 2010;11:121-128
- <sup>83</sup> Inoue A et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:1394-1400
- <sup>84</sup> Inoue A. et al. *Eur J Cancer* 2009;7(suppl):abstr 9LBA
- <sup>85</sup> Nicolas Girard. IMPRESS : y a-t-il un bénéfice à poursuivre le géfitinib en association à la chimiothérapie lors de la résistance acquise. *E-journal de l'ESMO* 2014.
- <sup>86</sup> RCP Tarceva<sup>®</sup>

- 
- <sup>87</sup> Carey et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res* 2006;66(16):8163-8171
- <sup>88</sup> Park J.H., et al. Erlotinib binds both inactive and active conformations of the EGFR tyrosine kinase domain. *Biochem. J.* (2012) 448, 417-423
- <sup>89</sup> FA Shepherd Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 14;353(2):123-32.
- <sup>90</sup> Rosell al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non small cell lung cancer:EURTAC a multicenter open label randomized phase 3 trial *Lancet oncol* 13:239-46
- <sup>91</sup> Zhou C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first line treatment for patients with advanced EGFR mutation positive non small lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre open label randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-742
- <sup>92</sup> Cappuzzo et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 8001)
- <sup>93</sup> Informations sécurité patients. Lettres aux professionnels de santé. Tarceva® (Erlotinib) : Restriction de l'indication dans le traitement de maintenance des CBNPC aux seuls patients dont les tumeurs présentent une mutation activatrice de l'EGFR.
- <sup>94</sup> Yun CH, Mengwasser† KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *PNAS.* February 12, 2008 vol. 105 no. 6 2070-2075
- <sup>95</sup> RCP Giotrif®
- <sup>96</sup> Banno E et al. Afatinib is especially effective against non-small cell lung cancer carrying an EGFR exon 19 deletion. *Anticancer Res.* 35, 2005-2008 (2015)
- <sup>97</sup> Solca F et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW2992), an irreversible ErbB family blocker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 343, 342-350 (2012)
- <sup>98</sup> <http://newscentre.boehringer-ingenheim.com/>
- <sup>99</sup> Bonnetblanc JM. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : à la recherche de son identité. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 : 309-10
- <sup>100</sup> Jordi Remon, David Planchard. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients. *Future Oncol.* (2015) 11(22), 3069-3081.
- <sup>101</sup> Clinicaltrials.gov. AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA).
- <sup>102</sup> Clinicaltrials.gov. Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC (ASTRIS).
- <sup>103</sup> Walter AO et al. Discovery of a mutant-selective covalente inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC. *Cancer Discov* 2013;3(12):1404-15
- <sup>104</sup> Sequist LV et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(18):1700-9
- <sup>105</sup> Thress KS et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nature Medicine* 2015 ; 21(6): 560-2

---

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom : DURIEZ**  
**Prénom : CORALIE**

**Titre du mémoire / thèse : LA CONCURRENCE DES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE SECTEUR DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE APPLIQUÉE AU DOMAINE DE L'ONCOLOGIE THORACIQUE**

**Mots-clés : Oncologie, inhibiteurs de tyrosine kinase, cancer du poumon, thérapie ciblée, géfitinib, erlotinib, ADN tumoral circulant, EGFR, mutation de résistance, mutation T790M.**

---

**Résumé :**

Le marché du cancer bronchique représente la première cause de décès par cancer en France et dans le monde.

Aujourd'hui, l'avenir de l'oncologie thoracique est en pleine évolution et la médecine personnalisée est une des voies les plus prometteuses.

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus tumoral a permis de faire des progrès considérables en introduisant les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules présentant des mutations activatrices de l'EGFR (ITK anti-EGFR). Plus sélective et moins toxiques, ces nouvelles thérapies ciblées ont permis d'élever la durée moyenne de survie à plus de deux ans pour certaines populations de patient.

Cependant, la progression tumorale sous ITK anti-EGFR des patients atteints de CBNPC reste un vrai défi. En effet, les ITK anti-EGFR vont développer dans 60% des cas une mutation de résistance. Les mécanismes de cette résistance acquise impliquent l'existence d'altérations géniques dynamiques au cours de la progression tumorale, avec l'émergence d'un clone tumoral résistant porteur d'une mutation supplémentaire.

L'arrivée des ITK anti-EGFR de 3ème génération risque de changer globalement la prise en charge de ces patients.

**Membres du jury :**

**Président :** M. André TARTAR, Professeur à la faculté de pharmacie de Lille 2

**Assesseur(s) :** Mme Hélène GRAS, Professeur à la faculté de pharmacie de Lille 2

M. Thomas GARNIER, Chef de produit, AstraZeneca