

Congrès de 2019 de la Société européenne de médecine interne cancérologique (ESMO)

Confirmation de la prolongation de la survie avec un inhibiteur de tyrosine kinase dans les cas avancés de CPNPC avec mutation du R-EGF

Barcelone – Un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération utilisé contre le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF) a permis de prolonger davantage la survie globale (SG) des patients que des ITK plus anciens, ce qui prouve que l'agent le plus actif doit être employé en premier. Cette supériorité était évidente même s'il était permis aux sujets affectés à un autre ITK de passer à l'ITK plus récent. Les publications sur cet essai avaient déjà établi l'avantage du nouvel agent pour la survie sans progression de la maladie (SSP), mais le gain enregistré pour la SG le hisse au rang de norme en matière de soins.

Les résultats de l'essai FLAURA sur la SG ont été présentés pendant le symposium du président tenu lors du congrès de 2019 de l'ESMO et qui est réservé aux essais susceptibles de transformer la pratique clinique. Quelque 556 patients atteints d'un CPNPC porteurs d'une mutation du R-EGF jamais traités auparavant y ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir soit de l'osimertinib, l'agent de 3^e génération, soit du géfitinib ou de l'erlotinib, des ITK de générations précédentes. Après plus de 3 ans de suivi, la survie médiane était plus longue de 6,8 mois dans le groupe osimertinib (38,6 vs 31,8 mois), d'où un RRI de 0,799 ($p = 0,0462$) pour la SG (figure 1).

Une prolongation de la SG importante sur le plan clinique

«Cet écart est significatif tant sur le plan statistique que clinique», a affirmé le Dr Suresh S. Ramalingam, du Centre d'oncologie Winthrop, de l'université Emory, à Atlanta, en Georgie. Parlant de l'essai FLAURA, il a précisé qu'il s'agit du premier essai où un ITK s'est montré supérieur à un autre pour la SG dans des cas de CPNPC avec mutation du R-EGF.

Cet écart enregistré pour la survie globale est significatif tant sur le plan statistique que clinique.

Les données sur la SSP tirées de cet essai de phase III, auquel ont participé des centres de recherche de 26 pays, dont le Canada, ont été publiées au début de l'an passé (SORIA, J-C. et al. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125). Le gain était énorme. Comparativement au géfitinib à 250 mg et à l'erlotinib à 150 mg administrés une fois par jour, l'osimertinib à 80 mg a permis d'abaisser de plus de 50 % le rapport des risques instantanés calculé pour l'évolution de la maladie ou le décès (RRI : 0,46; $p < 0,001$).

Étant donné l'importance clinique de la SSP dans le cas des maladies évoluant rapidement, l'osimertinib était déjà devenu l'ITK privilégié dans bien des centres, mais le Dr Ramalingam soutient que ces données sur la SG consolident

l'intérêt de cet agent en première intention contre le CPNPC porteur d'une mutation du R-EGF.

Plus efficace et mieux toléré

L'avantage relatif de l'osimertinib a été observé même si cet agent a été beaucoup mieux toléré que les ITK moins récents, ce qui s'est traduit, entre autres, par un taux plus bas d'éruption cutanée (58 % vs 78 %) et de stomatite (29 % vs 20 %), mais plus important encore, par un taux plus faible d'effets indésirables de grade 3 ou plus (30 % vs 37 %). Selon le Dr Ramalingam, la plus grande tolérabilité de l'osimertinib s'explique par sa sélectivité plus prononcée pour les mutations cibles sensibilisatrices du gène du R-EGF que pour celui de type sauvage.

FIGURE 1 | Essai FLAURA : Survie globale

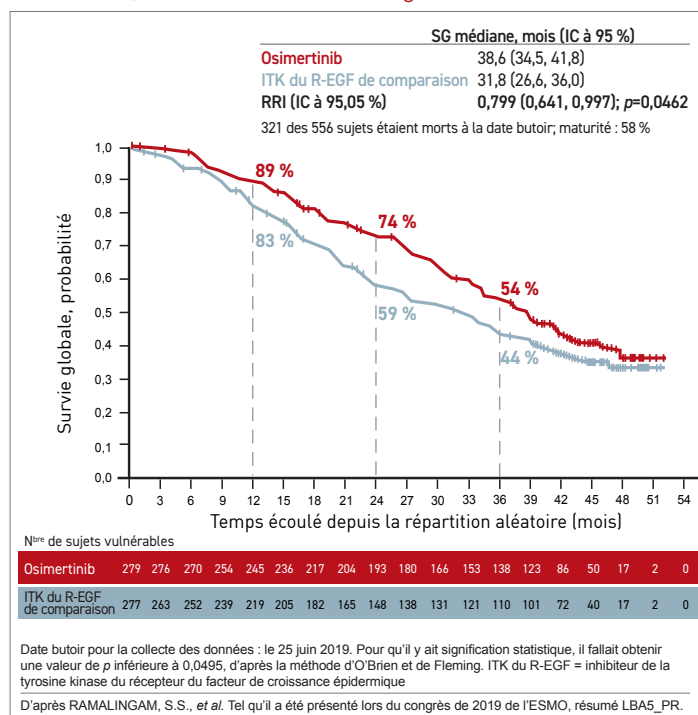
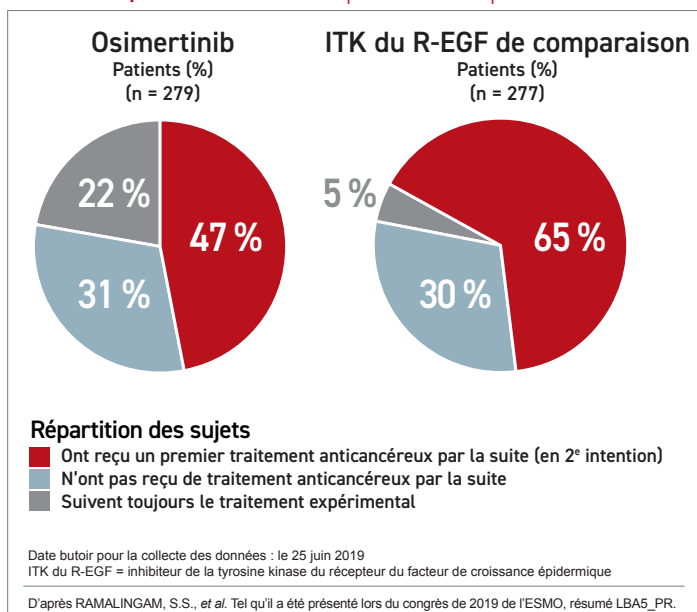


FIGURE 2 | Essai FLAURA : répartition des patients



Les résultats de l'essai FLAURA confirment surtout que la séquence utilisée pour les ITK opposés au CPNPC avec mutation du R-EGF ne convient pas. L'osimertinib est certes efficace chez les patients dont la maladie a évolué malgré un traitement par un ITK d'une génération précédente, mais environ 30 % des sujets affectés à l'un ou l'autre des groupes de l'essai FLAURA n'a jamais reçu de deuxième traitement (figure 2), ce qui justifie de commencer le traitement avec l'agent le plus efficace.

Pour beaucoup de patients, le premier traitement est leur seule chance de maîtriser leur maladie.

La plupart des patients du groupe osimertinib qui ont suivi un traitement de deuxième intention ont reçu une chimiothérapie cytotoxique ou un ITK adapté au profil moléculaire de leur cancer. Dans le groupe affecté au départ

à un ITK de génération précédente, 65 % des patients ont suivi un traitement de deuxième intention et il s'agissait d'osimertinib pour environ la moitié d'entre eux, mais les autres ont aussi subi un traitement cytotoxique ou à visée palliative. Résultat : 22 % des sujets affectés à l'osimertinib ont gardé la maîtrise de leur maladie et poursuivaient toujours leur traitement lors de la dernière visite de suivi par rapport à 5 % seulement de ceux affectés à l'un des ITK de comparaison.

Le meilleur médicament devrait être utilisé en premier

« Ces données nous apprennent que nous devrions utiliser le meilleur médicament en premier », a affirmé un des intervenants invités par l'ESMO, le Dr Pasi A. Jänne, Directeur du Centre Lowe d'oncologie thoracique, au Centre d'oncologie Dana-Farber, de l'École de médecine de Harvard, à Boston, au Massachusetts. Il a soutenu

que l'essai FLAURA montre que le recours séquentiel aux ITK n'est pas une stratégie adaptée.

« Pour beaucoup de patients, le premier traitement est leur seule chance de maîtriser leur maladie », a acquiescé le Dr Ramalingam. Contrairement à de nombreux essais sur le cancer au cours desquels le croisement des traitements empêche souvent l'agent plus actif de faire ses preuves en permettant d'améliorer la SG, l'essai FLAURA a prouvé que les patients qui commencent leur traitement au moyen d'un agent moins efficace ne rattrapent pas leur retard une fois qu'ils passent à l'agent plus actif.

L'osimertinib a une plus grande sélectivité pour le récepteur muté de l'EGF que les ITK du R-EGF des générations précédentes. Or il inhibe aussi la mutation de résistance T790 du R-EGF, qui est une cause majeure d'échec thérapeutique avec ces derniers. L'activité qu'il exerce contre cette mutation est un facteur important dans son efficacité une fois que les autres agents ont échoué. En outre, contrairement à ses prédécesseurs, cet agent de 3^e génération pénètre bien dans la barrière hémato-encéphalique et protège le cerveau contre les métastases, une cause fréquente de l'évolution du CPNPC porteur d'une mutation du R-EGF. Au début de l'essai FLAURA, environ 20 % des sujets étaient atteints de métastases cérébrales.

Une prolongation de la SG a été observée dans tous les sous-groupes de sujets

Pendant l'essai FLAURA, tous les sous-groupes ont affiché un gain du côté de la SG, du moins numériquement parlant, tels que ceux composés de sujets porteurs ou non d'une mutation du R-EGF au moment de leur recrutement, ceux formés de sujets affligés ou non de métastases cérébrales et ceux dont les sujets étaient d'ex-fumeurs ou non. Le rapport des risques instantanés calculé chez les patients asiatiques (0,995) était plus étroit que celui obtenu pour les non-Asiatiques, chez lesquels la baisse du risque de décès s'est chiffrée à plus de 45 % (RRI = 0,542), mais les courbes de survie ont été à l'avantage de l'osimertinib au détriment des ITK des générations antérieures au 36^e mois.

Conclusion

Les résultats de l'essai FLAURA ont établi une nouvelle norme thérapeutique chez les patients aux prises avec un CPNPC porteur d'une mutation du R-EGF. Cet essai a en effet permis de confirmer que l'osimertinib, qui était déjà reconnu comme l'ITK le plus actif contre cette maladie, devrait être utilisé en premier. Cet agent permet non seulement de prolonger la survie comparativement à l'administration séquentielle des ITK, mais il est également mieux toléré que les agents des générations précédentes. Trois ans après leur répartition aléatoire, près de 30 % des patients traités par l'osimertinib poursuivent toujours ce traitement expérimental, soit un pourcentage sans précédent pour cette maladie redoutable. •

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2019. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}