



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 71 - DECEMBRE 2025

Le chiffre du mois

2

C'est le nombre de communiqués de presse relatifs aux essais cliniques de phase précoce publiés le mois dernier.

Le 18 : les CLIP², l'INCa et le Leem ont annoncé un [engagement public-privé inédit](#) : être en capacité d'inclure un premier patient dans un essai clinique de phase précoce **15 jours maximum après son autorisation.**

Le 20 : l'ANSM, la CNRIPH et la CNCPP, en lien avec la DGOS et l'AIS, ont annoncé la mise en place à compter du premier trimestre 2026 d'un [nouveau dispositif accéléré d'autorisation](#) (fast-track) pour certains essais cliniques conduits sur le territoire national.

Cette initiative vise à renforcer l'**attractivité** de la recherche clinique et à faciliter pour les patients l'**accès prioritaire et sécurisé** aux traitements innovants.

Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin

Dans l'actualité



EXTENSION DU DOMAINE DES THERAPIES CIBLEES DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES NON METASTATIQUES AVEC ADDICTIONS ONCOGENIQUES

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (iTK) ciblés sur différents drivers oncogéniques ont radicalement modifié la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques et contribué à une franche augmentation de la survie des patients atteints de lésions présentant ces altérations moléculaires somatiques, souvent non-fumeurs.

Il y a maintenant plusieurs années que les cibles moléculaires, telles que mutations *EGFR*, *BRAF*, *HER2*, sur-expression *ROS1* ou réarrangements *ALK* et *RET*, peuvent être ciblées par des iTK de générations successives (1) (Tableau I).

Addiction oncogénique	Thérapies ciblées disponibles	Indication	Extension d'indication	Agent en cours d'évaluation
EGFR	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib	métastatique	Osimertinib en adjuvant (essai ADAURA) et en post CT-RT (essai LAURA)	Lazertinib, Sunvozertinib, Dacomitinib
ALK	Crizotinib, Ceritinib, Brigatinib, Alectinib, Lorlatinib	métastatique	Alectinib en adjuvant (essai ALINA)	Neladalkib, Ensartinib
ROS1	Crizotinib	métastatique		Lorlatinib, Entrectinib, Repotrectinib, talectrectinib Zidesamatinib
RET	Selpercatinib	métastatique		Prasertinib
KRAS	Sotorasib	métastatique		Adagrasib, Glecirasib, Opnurasib, Divarasisb
MET	Crizotinib	métastatique		Tepotinib Savolitinib, Capmatinib
BRAFV600E	Trametinib +Dabrafenib, Vemurafenib+Cobematinib	métastatique		Encorafenib+Binimetinib
HER2	Afatinib	métastatique		Pyrotinib, Sevabertinib
NTRK	Entrectinib	métastatique		Larotrectinib, Repotrectinib,

Tableau I. Inhibiteurs de tyrosine kinase dans les CBNPC avec addictions oncogéniques

Comparativement aux résultats obtenus par la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie, dans les stades métastatiques avec addictions oncogéniques, les données en termes de qualité de vie et de survie globale sont franchement améliorées par les iTK.

Les patients métastatiques traités par ces iTK restent toutefois confrontés aux phénomènes d'émergence des résistances secondaires selon des mécanismes divers difficilement traitables à ce jour : nouvelles mutations, by-pass oncogéniques, amplifications, transformation histologique... (2).

De nouvelles molécules émergent pour faire face à ces situations de progression sous thérapies ciblées (amivantamab, anticorps drogues conjugués...), mais leurs résultats en termes de tolérance et/ou de bénéfice de survie restent limités.

L'actualité a été récemment marquée par l'émergence des thérapies ciblées dans les CBNPC de stades plus précoces (stades I-II) ou localement avancés (stades III), qui représentent respectivement 20 % et 30 % des cas. Jusqu'à présent, dans ces stades, les progrès récents avaient été apportés par l'immunothérapie associée à la chimiothérapie en stratégie d'induction dans les stades localisés opérables ou administrée en consolidation après chimioradiothérapie des stades localement avancés (1).

Dans ces stades I à III, les CBNPC avec altérations oncogéniques avaient été exclus d'emblée des essais d'immunothérapie ou leurs résultats en termes de taux de réponse et de survie sans progression s'avéraient décevants.

Des publications récentes permettent de réviser la situation des CBNPC non métastatiques avec altérations moléculaires. Cet article se propose de présenter les résultats des essais ADAURA, ALINA et LAURA qui ont respectivement contribué à l'extension du domaine des iTK dans les stades localisés et localement avancés avec addictions oncogéniques et modifié les pratiques.

1 ADAURA : osimertinib en adjuvant dans les CBNPC EGFR mutés réséqués (3,4)

Cet essai de phase III incluait des patients atteints de CBNPC avec mutations classiques de l'*EGFR* (L858R de l'exon 21 ou la délétion de l'exon 19) de stade IB à IIIA réséqués ayant reçu ou non une chimiothérapie adjuvante. Les patients étaient randomisés entre le bras osimertinib 80 mg/jour, en adjuvant pendant trois ans ou le bras placebo administré sur la même durée. Au total, 682 patients ont été inclus : 339 dans le bras osimertinib, 343 dans le bras placebo.

L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par les investigateurs. À 4 ans, le pourcentage de patients de stades II à IIIA indemnes de rechute tumorale était de 70 % dans le bras osimertinib et de 29 % dans le bras placebo (HR 0,23). Avec le même recul de 4 ans, 90 % des patients du bras osimertinib et 75 % des patients du bras placebo ne présentaient pas de progression cérébrale. Sur l'ensemble de la population incluse, le taux de survie sans progression à 4 ans était également significativement supérieur dans le bras osimertinib (73 % versus 38 %, HR 0,27).

Le taux de survie globale à 5 ans était de 88 % dans le bras osimertinib et de 78 % dans le bras placebo (HR 0,49 ; $p < 0,001$). Les analyses en sous-groupes révélaient un bénéfice de SSP plus marqué chez les patients atteints de stade IIIA et ceux présentant une mutation *EGFR* avec délétion de l'exon 19.

La tolérance de l'osimertinib administré en adjuvant était similaire à celle observée en situation métastatique, essentiellement marquée par des toxicités digestives et cutanées de grade 1-2. Cependant, l'impact réel sur la qualité de vie à long terme de ces toxicités faibles mais chroniques, doit être mieux évalué, vu la durée de traitement (3 ans).

Ces résultats de l'essai ADAURA positionne l'osimertinib en traitement adjuvant pendant trois ans, chez les patients CBNPC opérés de stade IB à IIIA, présentant une mutation classique de l'*EGFR* avec ou sans chimiothérapie adjuvante (1).

2 ALINA : alectinib en adjuvant dans les CBNPC ALK positifs réséqués (5)

Cet essai de phase III incluait des patients atteints de CBNPC ALK+ opérés de stade IB (> 4 cm) à III. Un effectif de 257 patients était randomisé entre le bras alectinib 600 mg 2 x par jour pendant deux ans ($n = 130$) ou chimiothérapie à base de platine pour 4 cycles ($n = 127$).

Les résultats témoignaient d'un bénéfice très net de l'alectinib en termes de SSP, puisque cette dernière n'était pas atteinte dans le bras alectinib, alors qu'elle était de 41,3 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,24, $p < 0,001$). A deux ans, le pourcentage de patients sans maladie était de 93,8 % dans le bras alectinib versus 63 % dans le bras chimiothérapie, soit une réduction significative du risque de rechute de 76 % sous iTK anti-ALK.

Un bénéfice était également constaté en termes de réduction du risque de métastases cérébrales dans le bras alectinib (réduction du risque de 78 % à 2 ans).

Un traitement par alectinib est actuellement recommandé pendant deux ans chez les patients atteints de CBNPC ALK+ de stade II à III réséqués et, dans cette situation, la chimiothérapie adjuvante n'est plus indiquée (1).

3 LAURA : osimertinib en consolidation dans les CBNPC EGFR mutés traités par chimioradiothérapie (6)

Cet essai randomisé de phase III avait pour objectif principal l'évaluation, par un comité indépendant, de la survie sans progression. Il incluait des patients atteints de CBNPC avec mutations classiques de l'*EGFR* (L858R de l'exon 21 ou la délétion de l'exon 19), localement avancés non résécables n'ayant pas progressé après traitement initial par chimio-radiothérapie. 216 patients ont été randomisés en 2 sur 1 entre les bras osimertinib 80 mg/jour (n = 143) ou placebo (n = 73). Les traitements étaient administrés jusqu'à progression et/ou intolérance.

Les résultats étaient très en faveur de l'osimertinib, puisque la médiane de survie sans progression était de 39,1 mois dans le bras osimertinib et de 5,6 mois dans le bras placebo (HR 0,16, p < 0,001). Les pourcentages de SSP à deux ans étaient respectivement de 65 % et de 13 % dans les bras osimertinib et placebo.

L'incidence des toxicités de grade supérieur ou égal à 3 était de 35 % sous osimertinib et 12 % sous placebo. Le taux de pneumonie radique, majoritairement de grade 1 à 2, était rapporté à 48 % sous osimertinib et 38 % sous placebo.

Suite au résultat de cet essai, la HAS a émis un avis favorable au remboursement et le référentiel AURA positionne l'osimertinib en option thérapeutique après chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle chez les patients atteints de CBNPC EGFR mutés (1).

Ces trois essais majeurs ont modifié les pratiques et introduit les iTK en dehors des stades métastatiques dans lesquels ils étaient indiqués jusqu'à présent. En cas d'addictions oncogéniques, l'alectinib (iTK anti-ALK) et l'osimertinib (iTK anti-EGFR) en adjuvant et l'osimertinib en consolidation après chimio-radiothérapie sont maintenant des traitements de référence.

L'extension du domaine de ces thérapies ciblées ne devrait pas s'arrêter là et leur évaluation clinique en induction (avant chirurgie ou chimioradiothérapie) est en cours avec des résultats préliminaires encourageants (7).

Gageons que l'histoire des iTK pour l'ensemble des stades et des options thérapeutiques des CBNPC avec addictions oncogéniques est loin d'être terminée (8, 9).

Références :

- (1) Couraud S, Swalduz A, Pierret T, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Galvaing G, Merle P, Souquet P-J, Toffart A-C, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2025. [ARISTOT 2025](#)
- (2) Ferro A, Marinato GM, Mulargiu C, Marino M, Pasello G, Guarneri V, Bonanno L. The study of primary and acquired resistance to first-line osimertinib to improve the outcome of EGFR-mutated advanced Non-small cell lung cancer patients: the challenge is open for new therapeutic strategies. [Crit Rev Oncol Hematol. 2024 Apr;196:104295](#)
- (3) Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, Wang J, Goldman JW, Lu S, Su WC, de Marinis F, Shepherd FA, Lee KH, Le NT, Dechaphunkul A, Kowalski D, Poole L, Bolanos A, Rukazenzov Y, Wu YL. ADAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. [N Engl J Med. 2023 Jul 13;389\(2\):137-147](#)

- (4) Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, Kato T, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Yu CJ, Vu HV, Lu S, Lee KY, Mukhametshina G, Akewanlop C, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Urban D, Huang X, Bolanos A, Stachowiak M, Tsuboi M. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. [J Clin Oncol. 2023 Apr 1;41\(10\):1830-1840](#)
- (5) Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ. ALINA Investigators. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. [N Engl J Med. 2024 Apr 11;390\(14\):1265-1276](#)
- (6) Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, Inoue T, Wang CL, Huang M, Yang JC, Cobo M, Özgüroğlu M, Casarini I, Khiem DV, Sriuranpong V, Cronemberger E, Takahashi T, Rungludvatana Y, Chen M, Huang X, Grainger E, Ghiorghiu D, van der Gronde T, Ramalingam SS. LAURA Trial Investigators. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. [N Engl J Med. 2024 Aug 15;391\(7\):585-597](#)
- (7) He J, Tsuboi M, Weder W, Chen KN, Hochmair MJ, Shih JY, Lee SY, Lee KY, Nhung NV, Saeteng S, Liu L, Xing L, Gia NH, Murakami S, Han Y, Saavedra MP, Yoon SH, Teixeira CHA, Escriu C, Martinez-Marti A, Blakely CM, Yatabe Y, Dacic S, Rukazenzov Y, Huang X, Dayal A, Chaft JE. NeoADAURA Investigators. Neoadjuvant Osimertinib for Resectable EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. [J Clin Oncol. 2025 Sep 10;43\(26\):2875-2887](#)
- (8) Voruganti T, Marar R, Bleiberg B, Garbo E, Ricciuti B, Parikh K, Aggarwal C. Perioperative Therapy in Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer: Current Strategies and Unanswered Questions. [Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2025 Jun;45\(3\):e472804](#)
- (9) Fuorivia V, Attili I, Corvaja C, Asnaghi R, Carnevale Schianca A, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Spitaleri G, Passaro A, de Marinis F. Management of Non-Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Driver Gene Alterations: An Evolving Scenario. [Curr Oncol. 2024 Aug 30;31\(9\):5121-5139](#)

Rédaction : Comité d'oncologie thoracique. Correspondants : Dr E. Dansin - Dr E. Gaye

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

Pr D. Allorge (Lille), Pr P. Arnaud (Ajaccio), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille), Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux)

CPPCC : Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie
Directeur de publication : Pr E. Lartigau - Directeur Général du Centre Oscar Lambret
Rédacteur en chef : Pr JL Cazin