RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté Égalité Fraternité

Institut National du Cancer

MARS 2026

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Thésaurus

TRAITEMENTS DE 1RE LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET)

SPLF

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa.

La Société de pneumologie de langue française (SPLF) et le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), l'Association française des infirmier(es) de cancérologie (AFIC), le Groupe français de pneumo-cancérologie (GFPC), le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO), l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), la Société française de biologie clinique (SFBC), la Société française du cancer (SFC), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV), la Société francophone d'onco-gériatrie (SoFOG), la Société française de pathologie (SFP), la Société française de pharmacie clinique (SFPC), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de radiologie (SFR), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), les dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC), et la Ligue contre le cancer ont été associés à ce travail.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis en commission des expertises de l'Institut national du cancer le 18/03/2026.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2026-23 en date du 07/04/2026, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut[1].

[1] https://www.cancer.fr/registre-des-actes-administratifs

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec addiction oncogénique (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET) / Synthèse, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, mars 2026.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N° 78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.
Ce document est téléchargeable sur **cancer.fr**

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES **6**
LISTE DES TABLEAUX **6**
LISTE DES ABRÉVIATIONS **10**
INTRODUCTION **11**
OBJECTIFS ET CIBLES **12**
OBJECTIFS 12
CIBLES 12
MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION **14**
STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 14
CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE 14
CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL 15
RELECTURE NATIONALE 15
DISPOSITIF DE PRÉVENTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS 16
ORGANISATION DE L'EXPERTISE 17
PRÉAMBULE **18**
RAPPEL DES SUJETS ABORDÉS DANS L'EXPERTISE 18
RAPPEL DU CADRE RÉGLEMENTAIRE 18
DÉFINITIONS GÉNÉRALES 18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ASSOCIÉES AUX PRODUITS CITÉS DANS L'EXPERTISE 18
LIBELLÉ DES AMM ET ACCÈS EN FRANCE DES THÉRAPIES CIBLÉES INDIQUÉES EN 1RE LIGNE DE TRAITEMENT DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC UNE MUTATION DE L'EGFR 19
LIBELLÉ DES AMM ET ACCÈS EN FRANCE DES THÉRAPIES CIBLÉES INDIQUÉES EN 1RE LIGNE DE TRAITEMENT DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ALK 20
LIBELLÉ DES AMM ET ACCÈS EN FRANCE DES THÉRAPIES CIBLÉES INDIQUÉES EN 1RE LIGNE DE TRAITEMENT DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ROS1 21
LIBELLÉ DES AMM ET ACCÈS EN FRANCE DES THÉRAPIES CIBLÉES INDIQUÉES EN 1RE LIGNE DE TRAITEMENT DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC UNE MUTATION DE BRAF V600E 21
LIBELLÉ DES AMM ET ACCÈS EN FRANCE DES THÉRAPIES CIBLÉES INDIQUÉES EN 1RE LIGNE DE TRAITEMENT DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC UN RÉARRANGEMENT DE RET 22
1. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE L'EGFR **23**
1.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 23
1.1.1. Équation de recherche bibliographique 23
1.1.2. Critères de sélection des études 24
1.1.3. Résultats de la recherche bibliographique 25
1.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 27
1.2.1. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une mutation commune de l'EGFR (délétion de l'exon 19 et mutation L858R dans l'exon 21) ? 27

1.2.2. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 ? ... 86
1.2.3. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une autre mutation non commune de l'EGFR ? ... 88
1.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE ... 94
1.3.1. Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une mutation commune de l'EGFR (délétion de l'exon 19 et mutation L858R dans l'exon 21) ... 94
1.3.2. Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 ... 99
1.3.3. Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une autre mutation non commune de l'EGFR (notamment G719X, L861Q, S768I) ... 100
1.4. RECOMMANDATIONS ... 101
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ... 103
2. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ALK ... 107
2.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE ... 107
2.1.1. Équation de recherche bibliographique ... 107
2.1.2. Critères de sélection des études ... 108
2.1.3. Résultats de la recherche bibliographique ... 109
2.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ... 111
2.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE ... 133
2.4. RECOMMANDATIONS ... 136
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ... 137
3. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ROS1 ... 139
3.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE ... 139
3.1.1. Équation de recherche bibliographique ... 139
3.1.2. Critères de sélection des études ... 140
3.1.3. Résultats de la recherche bibliographique ... 141
3.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ... 143
3.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE ... 154
3.4. RECOMMANDATIONS ... 156
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ... 158
4. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE BRAF V600E ... 159
4.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE ... 159
4.1.1. Équation de recherche bibliographique ... 159
4.1.2. Critères de sélection des études ... 160
4.1.3. Résultats de la recherche bibliographique ... 161
4.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ... 163
4.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE ... 172
4.4. RECOMMANDATIONS ... 174
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ... 176

5. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE RET 177
5.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 177
5.1.1. Équation de recherche bibliographique 177
5.1.2. Critères de sélection des études 178
5.1.3. Résultats de la recherche bibliographique 179
5.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 181
5.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE 187
5.4. RECOMMANDATIONS 188
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 189
ARBRE DE DÉCISION : TRAITEMENTS DE 1RE LIGNE DU CBNPC AU STADE MÉTASTATIQUE, AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE 190
REMERCIEMENTS 191
GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET RELECTEURS 191
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL 191
COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER 192
RELECTURE NATIONALE 192
PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE 196
ANNEXES 199
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM, 9E EDITION 199
ANNEXE 2 : ÉCHELLE D'INDICE DE PERFORMANCE ECOG 201

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 1 (EGFR). 26

FIGURE 2. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 2 (ALK). 110

FIGURE 3. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 3 (ROS1). 142

FIGURE 4. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 4 (BRAF V600E). 162

FIGURE 5. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 5 (RET). 180

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS). 15

TABLEAU 2. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études internationales de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR de 3e génération *vs* ITK de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 38

TABLEAU 3. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III menées en Chine ayant évalué un ITK anti-EGFR de 3e génération *vs* ITK de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 39

TABLEAU 4. Principaux résultats des études rétrospectives ayant comparé l'osimertinib aux ITK de 1re et de 2e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 41

TABLEAU 5. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant comparé deux ITK de 3e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 43

TABLEAU 6. Résultats de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR de 2e génération *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 44

TABLEAU 7. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II/III ayant évalué un ITK anti-EGFR de 2e génération *vs* ITK anti-EGFR de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 47

TABLEAU 8. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II/III ayant évalué un ITK anti-EGFR de 1re génération *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 50

TABLEAU 9. Résultats de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG) et de tolérance dans les méta-analyses ayant comparé les ITK de 1re et de 2e génération à la chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 51

TABLEAU 10. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/chimiothérapie *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 54

TABLEAU 11. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR en association avec un anticorps bispécifique en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R)..... 57

TABLEAU 12. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les sous-groupes de patients avec ou sans facteurs de mauvais pronostic dans l'étude MARIPOSA [FELIP2024] (NP4)..... 57

TABLEAU 13. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II/III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/ramucirumab *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R)..... 61

TABLEAU 14. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II/III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/bevacizumab *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R)..... 64

TABLEAU 15. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/apatinib *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R)..... 65

TABLEAU 16. Résultats de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG) et de réponse objective (ORR) dans les méta-analyses ayant comparé les associations ITK anti-EGFR/anti-VEGF *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 66

TABLEAU 17. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR en association avec un inhibiteur multikinase en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R)..... 67

TABLEAU 18. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR en association avec un antidiabétique en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R)..... 68

TABLEAU 19. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R). 69

TABLEAU 20. Résultats de taux de réponse objective (ORR) cérébral, de durée de réponse cérébrale et de survie sans progression (SSP) cérébrale chez les patients présentant des métastases du système nerveux central inclus dans l'étude FLAURA [REUNGWETWATTANA2018] (NP2). 73

TABLEAU 21. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales. 74

TABLEAU 22. Résultats de taux de réponse objective (ORR) cérébral, de durée de réponse cérébrale et de survie sans progression (SSP) cérébrale chez les patients présentant des métastases du système nerveux central inclus dans l'étude FLAURA2 [JÄNNE2023] (NP2)..... 76

TABLEAU 23. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/chimiothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales..... 77

TABLEAU 24. Résultats de survie sans progression (SSP) dans l'étude de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/anticorps bispécifique en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales. 78

TABLEAU 25. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/anti-VEGF en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales. 79

TABLEAU 26. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) chez les patients présentant des métastases cérébrales. 80

TABLEAU 27. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les sous-groupes de patients présentant des métastases cérébrales traités par ITK anti-EGFR/radiothérapie cérébrale *vs* ITK anti-EGFR seul dans la méta-analyse de Song *et al*. [SONG2023] (NP4). 82

TABLEAU 28. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. 87

TABLEAU 29. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué une association anticorps bispécifique/chimiothérapie *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. 88

TABLEAU 30. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) de l'afatinib en fonction du type de mutation non commune de l'EGFR dans l'essai ACHILLES/TORG1834 [MIURA2025] (NP2). 90

TABLEAU 31. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études randomisées ayant évalué l'afatinib *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation non commune de l'EGFR (hors insertion dans l'exon 20). 91

TABLEAU 32. Résultats de temps jusqu'à l'échec du traitement (TTF), de réponse objective (ORR) et de durée de réponse en fonction du type de mutation non commune de l'EGFR dans l'analyse poolée de Yang *et al*. (2020) (NP4). 91

TABLEAU 33. Résultats de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG), de réponse objective (ORR) et de durée de réponse en fonction du type de mutation non commune de l'EGFR dans l'étude clinique de phase II UNICORN (NP3). 92

TABLEAU 34. Résultats de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG) de réponse objective (ORR) et de durée de réponse en fonction du type de mutation non commune de l'EGFR dans l'étude rétrospective UNICORN (NP4). 93

TABLEAU 35. Résultats de survie sans progression (SSP) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK de 3e génération *vs* ITK de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK. 115

TABLEAU 36. Résultats de survie sans progression (SSP), de réponse objective (ORR) et de durée de réponse (DOR) du lorlatinib *vs* crizotinib en fonction du type de variant de fusion du gène ALK et de la présence d'une co-mutation TP53 dans l'essai clinique CROWN [BEARZ2023] (NP4). 116

TABLEAU 37. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les ITK anti-ALK de 3e et de 2e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK. 117

TABLEAU 38. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK de 2e génération *vs* ITK de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK. 121

TABLEAU 39. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK de 2e génération *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK. 123

TABLEAU 40. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK de 1re génération *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK. 125

TABLEAU 41. Résultats de survie sans progression (SSP), de progression cérébrale et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales. 129

TABLEAU 42. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans la méta-analyse en réseau d'Ando *et al.* 2023 ayant comparé indirectement les ITK anti-ALK en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK chez les patients présentant des métastases cérébrales [ANDO2023] (NP4). 130

TABLEAU 43. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) dans l'étude de phase II ayant évalué un ITK anti-ROS1 de 3e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ROS1. 145

TABLEAU 44. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) dans les études de phase I/II/III ayant évalué un ITK anti-ROS1 de 2e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ROS1. 148

TABLEAU 45. Résultats de réponse objective (ORR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale dans les études de phase I/II ayant évalué un ITK anti-ROS1 de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ROS1. 149

TABLEAU 46. Principaux résultats des études rétrospectives ayant comparé le crizotinib à la chimiothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ROS1. 150

TABLEAU 47. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les essais cliniques ayant évalué un ITK anti-ROS1 en monothérapie dans le traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1 et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales. 152

TABLEAU 48. Résultats de réponse objective (ORR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II ayant évalué une association ITK anti-BRAF/ITK anti-MEK en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation de BRAF V600E. 166

TABLEAU 49. Résultats de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) chez les patients présentant une mutation de BRAF V600E et les patients sans addiction oncogénique dans l'étude de Garassino *et al.* 2023 (NP4). 167

TABLEAU 50. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) chez les patients présentant une mutation de BRAF V600E dans l'étude de Couraud *et al.* 2019 (NP3). 168

TABLEAU 51. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-RET *vs* chimiothérapie ou chimio-immunothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de RET. 182

TABLEAU 52. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) dans les études non comparatives de phase I/II ayant évalué un ITK anti-RET en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de RET. 184

TABLEAU 53. Résultats de taux de réponse objective (ORR) cérébral et de survie sans progression (SSP) cérébrale dans l'étude LIBRETTO-432 [PÉROL2024] (NP2). 185

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADNtc : ADN tumoral circulant
ALAT : alanine aminotransférase
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ALK : *anaplastic lymphoma kinase*
AMM : autorisation de mise sur le marché
ASAT : aspartate aminotransférase
AUC : aire sous la courbe
BRAF : *B-Raf proto-oncogene*
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules
CNHIM : Centre national hospitalier d'information sur le médicament
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CT : Commission de la Transparence
ddPCR : PCR digitale (*droplet digital polymerase chain reaction*)
DPI : déclaration publique d'intérêts
DSRC : dispositif spécifique régional du cancer
ECG : électrocardiogramme
ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*
EGFR : *epidermal growth factor receptor*
EI : écart interquartile
EMA : Agence européenne des médicaments *(European Medicine Agency)*
HAS : Haute Autorité de santé
HR : *hazard ratio*
IDE : infirmier(e) diplômé(e) d'État
IRM : imagerie par résonance magnétique
IPK : inhibiteur de protéine kinase
ITK : inhibiteur de tyrosine kinase
IPCW : *inverse probability censoring weighted*
ITT : intention de traiter
MEK : *mitogen-activated protein kinase kinase*
MSM : *marginal structural model*
NA : non atteint
NE : non évaluable
NR : non reporté
NGS : séquençage nouvelle génération (*next-generation sequencing*)
OR : *odds ratio*
ORR : taux de réponse objective (*objective response rate*)
PCR : amplification en chaîne par polymérase (*polymerase chain reaction*)
PD-L1 : programmed death-ligand 1
PS : indice de performance *(performance status)*
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RET : *RET (rearranged during transfection) proto-oncogene*
ROS1 : *ROS proto-oncogene 1*
RR : *risk ratio*
SG : survie globale
SNC : système nerveux central
SPF : facteur de protection solaire (*sun protection factor*)
SSP : survie sans progression
SUCRA : surface sous la courbe de classement cumulatif
TDM : tomodensitométrie
TST : temps sous traitement
TTD : temps jusqu'à l'arrêt du traitement (*time to treatment discontinuation*)
TTF : temps jusqu'à l'échec du traitement (*time to treatment failure*)
TTNT : délai jusqu'au traitement suivant (*time to next treatment*)
TTP : temps avant progression (*time to progression*)
UE : Union européenne
USA : États-Unis d'Amérique (*United States of America*)
VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire *(vascular endothelial growth factor)*

INTRODUCTION

Les cancers bronchopulmonaires représentent les 3e cancers les plus fréquents en termes d'incidence sur le territoire français. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués a été estimé à 52 777 en 2023, avec une incidence plus importante chez les hommes (33 438) que chez les femmes (19 339). Si le nombre de nouveaux cas se stabilise depuis plusieurs années dans la population masculine, il est en forte progression dans la population féminine avec une hausse des diagnostics de 4,3 % par an entre 2010 et 2023[1].

Les cancers bronchopulmonaires font partie des cancers dits « de mauvais pronostic » et représentent la 1re cause de décès par cancer en France[1]. Concernant les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent 85 % des cas de cancers bronchopulmonaires, la survie nette à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015 était de 23 % pour les adénocarcinomes et de 21 % pour les carcinomes épidermoïdes[2,3].

Le stade au diagnostic constitue un facteur pronostique majeur. Malheureusement, ces cancers demeurent le plus souvent diagnostiqués à un stade avancé : selon une étude de cohorte prospective (KBP 2020) menée sur 8 999 patients ayant reçu un diagnostic de CBNPC pendant l'année 2020 en France, 57,6 % présentaient un stade métastatique d'emblée[4].

Néanmoins, des résultats encourageants ont été observés ces dernières années, avec notamment un taux de survie globale à 3 ans ayant quintuplé entre 2000 (4,7 %) et 2020 (21,3 %) chez les patients présentant un adénocarcinome bronchopulmonaire métastatique (étude KBP-2020)[5]. De manière associée, la mise en évidence de biomarqueurs et d'altérations moléculaires au niveau des cellules cancéreuses a permis non seulement de mieux comprendre les mécanismes ayant participé au développement de la maladie, mais aussi de développer des thérapies qui constituent le socle d'une médecine de plus en plus personnalisée en oncologie thoracique. C'est notamment le cas des thérapies ciblées qui, pour les formes avec addiction oncogénique, ont permis de redéfinir les protocoles thérapeutiques dès la 1re ligne de traitement.

Le sujet et le chapitrage de la présente expertise ont été identifiés par la Société de pneumologie de langue française (SPLF).

Des recommandations de bonnes pratiques cliniques concernant les CBNPC au stade métastatique sans addiction oncogénique ont été publiées en 2025[6].

[1] Institut national du cancer. Panorama des cancers en France, édition 2025.

[2] Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, cancers épidermoïdes. Mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

[3] Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, adénocarcinomes. Mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

[4] Debieuvre D *et al.* Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000−2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;22:100492.

[5] Debieuvre D *et al.* Survival of Patients with Lung Adenocarcinoma Diagnosed in 2000, 2010, and 2020. NEJM Evidence. 2025;4(7):EVIDoa2400443.

[6] Institut national du cancer. Traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique. Collection « Recommandations et référentiels ». Décembre 2024.

OBJECTIFS ET CIBLES

Objectifs

Face aux nombreuses évolutions thérapeutiques apportées ces dernières années dans la prise en soins des CBNPC, la SPLF a sollicité l'Institut national du cancer afin de produire des recommandations de bonnes pratiques cliniques actualisées.

Ces recommandations ont pour objectif de définir et d'actualiser les stratégies thérapeutiques, en lien avec les nouveaux traitements disponibles et sur la base des nouvelles données publiées, afin de disposer au niveau national de conduites à tenir cliniques consensuelles et à jour dans le cadre de la 1re ligne de traitement des CBNPC métastatiques avec addiction oncogénique.

Cibles

Ces recommandations concernent les patients adultes présentant un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique, avec une addiction oncogénique EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E ou RET et non prétraités par un traitement systémique.

Elles sont destinées aux professionnels de santé qui prescrivent et/ou réalisent les traitements et aux professionnels impliqués dans le parcours de soins de ces patients, notamment les pneumo-oncologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes, biologistes et pharmaciens hospitaliers.

Il est rappelé que les recommandations ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient, alimentés par les avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La participation des patients à des essais cliniques doit être encouragée. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature scientifique disponible est encore parcellaire doit également être encouragée.

Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels de premier recours (tabacologue, diététicien, pharmacien, IDE, travailleur social, psychiatre/psychologue, kinésithérapeute, professionnel de santé diplômé en sexologie, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé. Ce souci d'anticipation doit être régulier pour le soulagement des symptômes physiques (douleurs liées à la tumeur, aux traitements ou à des métastases, asthénie, dénutrition, troubles de la sexualité, etc.) et des souffrances psychologiques, sociofamiliales et existentielles.

Le répertoire des spécialités de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) contient les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné.

Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments[7] ou sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA)[8].

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans cette expertise peut être consultée sur le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM[9].

En cas d'effet indésirable, d'erreur médicamenteuse ou de mésusage d'un médicament, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM[10] (rubrique « déclarer un effet indésirable ») ou bien sur le site du ministère de la Santé, des Familles, de l'Autonomie et des Personnes handicapées[11].

L'Institut national du cancer publie également des référentiels de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux. Les référentiels « Médicaments ciblant EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib » et « Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib », publiés en 2016, concernent plusieurs médicaments pouvant intervenir dans les traitements des CBNPC métastatiques avec ces altérations ciblables. Ces référentiels à destination des professionnels de santé sont disponibles sur le site cancer.fr (rubrique « Médicaments anticancéreux »)[12].

Enfin, le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et sur la base de données OncoThériaque (au service de la Société française de pharmacie oncologique (SFPO) et du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM)).

[7] La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

[8] https://www.ema.europa.eu/en/medicines

[9] Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable via le lien suivant : https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

[10] https://ansm.sante.fr

[11] https://signalement.social-sante.gouv.fr

[12] www.cancer.fr/professionnels-de-sante/recommandations-et-aide-a-la-pratique/medicaments-anticancereux/prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables

MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

Stratégie de recherche bibliographique

Des équations de recherche ont été élaborées pour répondre au sujet de l'expertise. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre janvier 2015 et octobre 2025, en fonction des chapitres (dates précisées dans les parties décrivant la sélection bibliographique effectuée pour chacun de ces chapitres). Les types d'études recherchées étaient les suivants : essais randomisés, études contrôlées (prospectives ou rétrospectives), études non comparatives (prospectives ou rétrospectives), méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques de la littérature. La stratégie de recherche était limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, revues de cas cliniques, revues narratives de la littérature, études exclusivement publiées sous forme de résumés (abstracts), études *in vitro* et études menées chez l'animal étaient éliminés de la stratégie de recherche.

La bibliographie a également été complétée, pour chaque chapitre, par des références fournies par les experts du groupe de travail, par des références transversales sur l'ensemble de l'expertise et par des références bibliographiques issues des articles initialement sélectionnés.

La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail.

Construction de l'argumentaire

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique proposée par la Haute Autorité de santé (HAS) et disponible sur son site[13]. Il s'agit d'une méthode mixte s'appuyant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis argumenté de cliniciens.

La rédaction de l'argumentation scientifique des recommandations a reposé sur :

- l'analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve scientifique disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve scientifique, coté de 1 à 4, lui a été attribué selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque question et un niveau de preuve leur a été affecté selon cette même échelle. Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

Les recommandations ont été proposées par le groupe de travail sur la base de cette analyse de la littérature, et chaque fois que possible. Un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS, a été attribué à chaque recommandation en fonction du niveau de preuve des conclusions de la littérature sur lesquelles elles sont fondées (Tableau 1). En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature était jugé trop faible, le groupe de travail a pu choisir de formuler des avis d'experts (AE).

[13] Haute Autorité de santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Décembre 2010, mis à jour en janvier 2020.

TABLEAU 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS).

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE (ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES)	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basée sur des études bien menées.	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Études comparatives non randomisées bien menées. Études de cohorte	**B** Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins.	**C** Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas.	
Avis d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	**AE** Avis d'experts

Constitution du groupe de travail

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et des modes d'exercice impliqués dans le traitement des CBNPC métastatiques.

Les membres de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer après un appel à experts relayé par les sociétés savantes suivantes : la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), la Société française du cancer (SFC), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société francophone d'oncogériatrie (SoFOG) et le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO).

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leur *curriculum vitae*, de leurs déclarations publiques d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence-Santé[14].

La liste des experts du groupe de travail est présentée à la fin de ce document.

Relecture nationale

Le document présentant une première version des recommandations a été soumis pour relecture et avis à des professionnels indépendants du groupe de travail et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans

[14] La base de données publique Transparence-Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil.

ce sujet et des modes d'exercice (privé/public) sur l'ensemble du territoire. Cette étape de relecture nationale a permis de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents ;
- anticiper les éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Ces professionnels ont été identifiés avec l'appui des Dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC) et des sociétés savantes et intergroupes suivants :

- Association française des infirmier(e)s de cancérologie (AFIC) ;
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO) ;
- Groupe français de pneumo-cancérologie (GFPC) ;
- Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) ;
- Société française de biologie clinique (SFBC) ;
- Société française du cancer (SFC) ;
- Société française de chirurgie oncologique (SFCO) ;
- Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV) ;
- Société francophone d'onco-gériatrie (SoFOG) ;
- Société française de pathologie (SFP) ;
- Société française de pharmacie clinique (SFPC) ;
- Société française de pharmacie oncologique (SFPO) ;
- Société française de radiologie (SFR) ;
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- Société de pneumologie de langue française (SPLF).

Par ailleurs, la Ligue contre le cancer a proposé des noms de patients ou proches relecteurs.

Le thésaurus a été adressé aux relecteurs le 8 janvier 2026, pour une relecture jusqu'au 5 février 2026 par l'outil en ligne d'enquête et d'analyse de données SPHINX®. Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document, de chaque question traitée et de chaque recommandation, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). La liste des relecteurs est présentée à la fin de ce document.

Conformément à l'avis du Comité de déontologie et d'éthique de l'Institut, il n'a pas été demandé de déclaration d'intérêts aux relecteurs dans le cadre de la relecture nationale du document produit par le groupe de travail.

Dispositif de prévention des conflits d'intérêts

Les experts du groupe de travail ont été sollicités *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- l'avis du Comité de déontologie et d'éthique N°2016-02 du 9 novembre 2016 relatif à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'Institut[15].

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés, en s'appuyant notamment sur

[15] www.cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/deontologie-et-transparence/le-cadre-deontologique-des-acteurs-de-l-expertise

l'analyse de leurs déclarations d'intérêts et des informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé ».

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. La Commission des expertises a rendu un avis motivé au Président de l'Institut qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts des experts sont publiées sur le site unique DPI-Santé[16].

Organisation de l'expertise

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes Pratiques de la direction des Recommandations et du Médicament de l'Institut.

L'intégralité de la recherche bibliographique, de l'analyse méthodologique et de la synthèse des données scientifiques a été réalisée par l'Institut national du cancer. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire, qui a proposé une première version des recommandations. La relecture nationale des recommandations proposées par le groupe de travail a été assurée par un panel de relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire. Ces relecteurs ont également apprécié la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

[16] https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home

PRÉAMBULE

Rappel des sujets abordés dans l'expertise

1. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE L'EGFR
2. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ALK
3. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ROS1
4. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE BRAF V600E
5. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE RET

Rappel du cadre réglementaire

Les conduites à tenir cliniques présentées dans ce thésaurus ont été formulées en prenant en compte les données de la littérature et l'accès aux médicaments en pratique clinique. Les stratégies thérapeutiques ne disposant pas d'une AMM ou ayant reçu un avis défavorable au remboursement de la Commission de la Transparence de la HAS ne peuvent pas faire l'objet de recommandations de l'Institut national du cancer pour la prise en soins des patients sur le territoire français.

Définitions générales

Classification utilisée pour la définition du stade métastatique

La 9e édition de la classification TNM est utilisée et présentée en annexe 1 de ce document. Le stade métastatique correspond au stade IV tel que défini dans la classification et regroupe les stades IV-A (tout M1a et M1b) et IV-B (tout M1c1 et M1c2).

Échelle utilisée pour les indices de performance

Les indices de performance (ou « *performance status* », PS) décrits dans cette synthèse correspondent aux grades de l'échelle d'indice de performance ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)*, présentée en annexe 2 de ce document.

Interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans l'expertise

Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule et dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM[17].

[17] Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable via le lien suivant : https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

Libellé des AMM et accès en France des thérapies ciblées indiquées en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de l'EGFR

(À jour au 3 mars 2026).

MOLÉCULES	ÉTUDE PIVOT	INDICATION DE L'AMM	ACCÈS EN FRANCE
Afatinib	LUX-LUNG 3 (2015)	Est indiqué **en monothérapie** dans le traitement des patients adultes naïfs d'ITK anti EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.	Oui
Amivantamab	MARIPOSA (2024)	Est indiqué **en association au lazertinib**, en 1re ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21.	Pas d'accès en France (avis favorable de la HAS le 16/07/2025, dans l'attente de l'agrément aux collectivités)
	PAPILLON (2023)	Est indiqué **en association au carboplatine et au pemetrexed**, en 1re ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20.	Oui, dans le cadre d'un accès précoce post-AMM (octroyé le 11/07/2024, renouvelé le 24/07/2025)
Bevacizumab	JO25567 (2021)	Est indiqué **en association à l'erlotinib,** en traitement de 1re ligne chez les patients adultes atteints de CBNPC non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, et présentant des mutations activatrices de l'EGFR.	Pas d'accès en France (remboursement non demandé par le laboratoire)
Dacomitinib	ARCHER 1050 (2017)	Est indiqué **en monothérapie** pour le traitement de 1re intention des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices EGFR.	Pas d'accès en France (avis favorable de la HAS, mais agrément aux collectivités non publié)
Erlotinib	EURTAC (2012)	Est indiqué en 1re ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.	Oui
Géfitinib	IPASS (2009)	Est indiqué **en monothérapie** chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK.	Oui
Lazertinib	MARIPOSA (2024)	Est indiqué **en association à l'amivantamab**, en 1re ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21.	Pas d'accès en France (avis favorable de la HAS le 16/07/2025, dans l'attente de l'agrément aux collectivités)

Osimertinib	FLAURA (2018)	Est indiqué **en monothérapie** dans le traitement de 1re ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.	Oui
	FLAURA2 (2023)	Est indiqué **en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base de platine** pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé dont les tumeurs présentent des délétions de l'exon 19 de l'EGFR ou des mutations de substitution de l'exon 21 (L858R).	Pas d'accès en France (AMM récente)
Ramucirumab	RELAY (2019)	Est indiqué, **en association avec l'erlotinib**, dans le traitement de 1re ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR).	Pas d'accès en France (avis favorable de la HAS, mais agrément aux collectivités non publié)

Libellé des AMM et accès en France des thérapies ciblées indiquées en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ALK

(À jour au 3 mars 2026).

MOLÉCULES	ÉTUDE PIVOT	INDICATION DE L'AMM	ACCÈS EN FRANCE
Alectinib	ALEX (2017)	Est indiqué **en monothérapie** en 1re ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif.	Oui
Brigatinib	ALTA-1L (2018)	Est indiqué **en monothérapie** pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.	Oui
Céritinib	ASCEND-4 (2017)	Est indiqué **en monothérapie** en 1re ligne de traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes.	Oui
Crizotinib	PROFILE 1014 (2014)	Est indiqué **en monothérapie** en 1re ligne de traitement des patients adultes ayant un CPNPC ALK-positif et avancé.	Oui
Lorlatinib	CROWN (2020)	Est indiqué **en monothérapie** dans le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK.	Oui

Libellé des AMM et accès en France des thérapies ciblées indiquées en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1

(À jour au 3 mars 2026).

MOLÉCULES	ÉTUDE PIVOT	INDICATION DE L'AMM	ACCÈS EN FRANCE
Crizotinib	PROFILE 1001 (2019)	Est indiqué **en monothérapie** dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC ROS1-positif et avancé.	Pas d'accès en France (avis défavorable de la HAS le 13/05/2020 pour la 1re ligne de traitement)
Entrectinib	STARTRK-2 (2020)	Est indiqué **en monothérapie** chez les patients adultes atteints de forme avancée de CBNPC positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1.	Pas d'accès en France (avis défavorable de la HAS le 21/06/2021 pour la 1re ligne de traitement)
Repotrectinib	TRIDENT-1 (2024)	Est indiqué **en monothérapie** dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC ROS1-positif avancé.	Pas d'accès en France (AMM récente)

Libellé des AMM et accès en France des thérapies ciblées indiquées en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF V600E

(À jour au 3 mars 2026).

MOLÉCULES	ÉTUDE PIVOT	INDICATION DE L'AMM	ACCÈS EN FRANCE
Binimetinib	PHAROS (2024)	Est indiqué **en association avec l'encorafenib** dans le traitement de patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E.	Pas d'accès en France (avis défavorable de la HAS le 05/11/2025 pour la 1re ligne de traitement)
Dabrafenib	BRF113928 (2017)	Est indiqué **en association au trametinib** dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600.	Pas d'accès en France (avis défavorable de la HAS le 07/03/2018 pour la 1re ligne de traitement)
Encorafenib	PHAROS (2023)	Est indiqué **en association avec le binimetinib** dans le traitement de patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E.	Pas d'accès en France (avis défavorable de la HAS le 05/11/2025 pour la 1re ligne de traitement)
Trametinib	BRF113928 (2017)	Est indiqué **en association au dabrafenib** dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600.	Pas d'accès en France (avis défavorable de la HAS le 07/03/2018 pour la 1re ligne de traitement)

Libellé des AMM et accès en France des thérapies ciblées indiquées en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de RET

(À jour au 3 mars 2026)

MOLÉCULES	ÉTUDE PIVOT	INDICATION DE L'AMM	ACCÈS EN FRANCE
Selpercatinib	LIBRETTO-001 (2019)	Est indiqué **en monothérapie** dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET.	Oui

1. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE L'EGFR

1.1. Sélection bibliographique

1.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2015 et le 7 juillet 2025, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de l'expertise (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/07/07[Date - Publication]

Une seconde équation a également été construite pour rechercher des études relatives aux différentes populations particulières identifiées pour ces recommandations (équation « populations particulières ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR

ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (elderly[Title] OR "performance status"[Title] OR PS[Title] OR ECOG[Title] OR comorbid*[Title] OR comedication*[Title] OR "brain metastas*"[Title] OR "bone metastas*"[Title] OR "liver metastas*"[Title] OR "hepatic metastas*"[Title] OR oligometasta*[Title] OR oligo-metasta*[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/07/07[Date - Publication]

Enfin, une équation dédiée ne reprenant que les termes spécifiques aux mutations de l'EGFR a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « EGFR ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/07/07[Date - Publication] NOT (ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR "neuregulin-1"[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 1.1.3).

1.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec mutation de l'EGFR (effectif ≥ 100, sauf pour mutations non communes de l'EGFR et populations particulières (patients présentant des métastases cérébrales, patients âgés, PS ≥ 2) ≥ 50).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'une mutation de l'EGFR, autres cancers bronchopulmonaires ;
- période : études antérieures à 2015, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des méta-analyses plus récentes ;
- population : études avec un effectif inclus insuffisant (< 100 patients ou < 50 patients pour les articles concernant les mutations non communes de l'EGFR et les populations particulières) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques, études cliniques non comparatives ou études rétrospectives exclusivement menées en Asie.

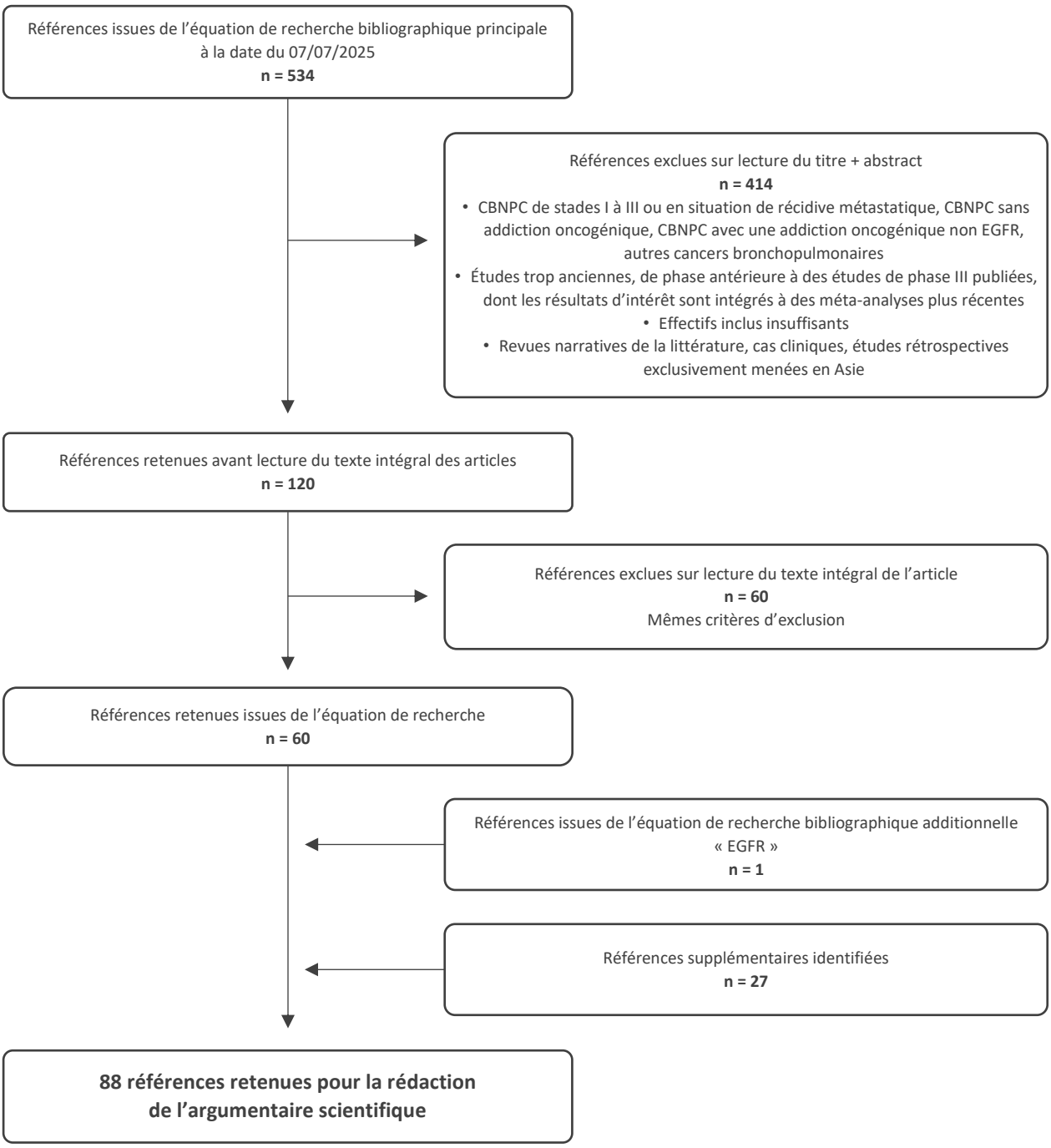
1.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 7 juillet 2025.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 534 références, parmi lesquelles 414 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 60 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 60 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « EGFR » a fait remonter 399 références, parmi lesquelles 398 ont été exclues car précédemment identifiées par l'équation principale. Un article supplémentaire répondant aux critères d'inclusion a donc été conservé pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « population particulières » a fait remonter 58 références, toutes identifiées précédemment par l'équation principale. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- Par ailleurs, 27 références supplémentaires ont été intégrées : 5 étaient des références présentant des données actualisées ou précédemment publiées d'essais cliniques inclus dans la sélection initiale, 21 étaient issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et des propositions effectuées par le groupe de travail et 1 a été proposée lors de la relecture nationale.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final **88 références**. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 1. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 1 (EGFR).



1.2. Synthèse des données de la littérature

1.2.1. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une mutation commune de l'EGFR (délétion de l'exon 19 et mutation L858R dans l'exon 21) ?

♦ **Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées**

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie			
ITK ANTI-EGFR DE 3E GÉNÉRATION			
[SORIA2018] FLAURA [RAMALINGAM2020] FLAURA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale et analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib** *vs* géfitinib ou erlotinib. • Population : internationale.	556	NP1 NP2
[BROWN2020] FLAURA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib** *vs* géfitinib ou erlotinib. • Population : internationale, statut PD-L1 connu.	106	NP4
[CHO2023] LASER301	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale et analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **lazertinib** *vs* géfitinib. • Population : internationale.	393	NP1 NP2
[KELLY2019] SOLAR	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **naquotinib** *vs* géfitinib ou erlotinib. • Population : internationale.	530	NP1
[LU2023]	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **befotertinib** *vs* icotinib. • Population : asiatique (Chine).	362	NP1
[LU2022] AENEAS	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **aumolertinib** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	369	NP1
[SHI2022] FURLONG	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **furmonertinib** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	357	NP1
[SHI2025 - 1]	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **limertinib** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	337	NP1

[SHI2025 - 2] REZOR	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **rezivertinib** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	369	NP1
[HU2025]	• Type d'étude : méta-analyse (6 essais cliniques randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR de 3e génération** *vs* ITK anti-EGFR de 1re génération. • Population : internationale.	2627	NP1
FLOWER [LORENZI]	• Type d'étude : étude prospective observationnelle et non comparative. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib**. • Population : caucasienne (Italie).	126	NP3
[SABARI2025]	• Type d'étude : étude de registre rétrospective. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib**. • Population : multi-ethnique (États-Unis).	1 323	NP4
[GOMEZ-RANDULFE2025]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib** *vs* ITK anti-EGFR de 1re ou 2e génération. • Population : multi-ethnique (Royaume-Uni).	336	NP4
[KIM2025]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib** *vs* ITK anti-EGFR de 1re ou 2e génération. • Population : multi-ethnique (États-Unis).	352	NP4
[LEE2022]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib** *vs* ITK anti-EGFR de 1re ou 2e génération. • Population : multi-ethnique (États-Unis).	172	NP4
[MOSER2024]	• Type d'étude : étude de registre rétrospective. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib** *vs* ITK anti-EGFR de 1re ou 2e génération. • Population : israélienne (Israël).	165	NP4
[LEE2025] MARIPOSA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse exploratoire et analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **lazertinib** *vs* osimertinib. • Population : internationale.	645	NP2
ITK ANTI-EGFR DE 2E GÉNÉRATION			
[YANG2015 - 1] LUX-LUNG 3	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale et analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* cisplatine + pemetrexed. • Population : internationale.	345	NP1 NP2
[YANG2015 - 1] LUX-LUNG 6	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale et analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* cisplatine + gemcitabine. • Population : asiatique (Chine, Thaïlande et Corée du Sud).	364	NP2

[YANG2015 - 1] LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6	• Type d'étude : analyse combinée de 2 essais cliniques randomisés de phase III (LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6) (analyse exploratoire post-hoc). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* cisplatine + pemetrexed ou gemcitabine. • Population : internationale.	709	NP4
[GREENHALG2021]	• Type d'étude : méta-analyse de la Cochrane (2 essais randomisés : LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* cisplatine + pemetrexed ou gemcitabine. • Population : internationale.	709	NP2
[PASSARO2021]	• Type d'étude : analyse poolée de 3 essais cliniques non comparatifs de phase IIIB (analyse post-hoc). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* cisplatine + pemetrexed ou gemcitabine. • Population : internationale.	770	NP4
[WU2017] ARCHER 1050 [MOK2018] ARCHER 1050 [MOK2021] ARCHER 1050	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale, analyse ad-hoc sur un critère secondaire et analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **dacomitinib** *vs* géfitinib. • Population : internationale.	452	NP1 NP2
[PARK2016] LUX-LUNG 7 [PAZ-ARES2017] LUX-LUNG 7	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse principale, analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* géfitinib. • Population : internationale.	319	NP1 NP2
[HOU2021]	• Type d'étude : méta-analyse (2 essais cliniques randomisés et 4 études rétrospectives). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR de 2e génération** *vs* ITK anti-EGFR de 1re génération. • Population : internationale.	1 738	NP4
[WANG2021]	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase Ib/II. • Traitement(s) étudié(s) : **mefatinib.** • Population : asiatique (Chine).	106	NP3
ITK ANTI-EGFR DE 1RE GÉNÉRATION			
[GREENHALG2021]	• Type d'étude : méta-analyse de la Cochrane (6 essais randomisés : IPASS, NEJSG, FIRST-SIGNAL, WJTOG3405, Han *et al* 2017 et Patil *et al* 2017). • Traitement(s) étudié(s) : **géfitinib** *vs* doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : internationale.	996	NP2
[GREENHALG2021]	• Type d'étude : méta-analyse de la Cochrane (5 essais randomisés : ENSURE, EURTAC, GTOWG, OPTIMAL et TORCH). • Traitement(s) étudié(s) : **erlotinib** *vs* doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : internationale.	593	NP2

[SHI2017] CONVINCE	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **icotinib** *vs* doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : asiatique (Chine).	296	NP1
[AULIAC2016] GFPC 04-13	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **erlotinib**. • Population : caucasienne (France).	123	NP4
ITK ANTI-EGFR DE 2E OU DE 1RE GÉNÉRATION *VS* CHIMIOTHÉRAPIE			
[GUETZ2016]	• Type d'étude : méta-analyse (8 essais cliniques randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR de 1re et de 2e génération** *vs* doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : internationale.	2 962	NP2
[NORMANDO2015]	• Type d'étude : méta-analyse (8 essais cliniques randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR de 1re et de 2e génération** *vs* doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. • Population : internationale.	2 962	NP2
Associations contenant une thérapie ciblée anti-EGFR			
ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UNE CHIMIOTHÉRAPIE			
[PLANCHARD2023] FLAURA2 [JÄNNE2026] FLAURA2	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale et analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib + sels de platine + pemetrexed** *vs* osimertinib. • Population : internationale.	557	NP1 NP2
[YANG2025-1] FLAURA2	• Type d'étude : analyse de pharmacocinétique (analyse post-hoc d'un essai clinique de phase III). • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib + sels de platine + pemetrexed**. • Population : internationale, statut PD-L1 connu.	263	NP4
[HOSOMI2020] NEJ009 [MIYAUCHI2022] NEJ009	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **géfitinib + carboplatine + pemetrexed** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Japon).	345	NP1
[NORONHA2020] [NORONHA2024]	• Type d'étude : essai clinique randomisé monocentrique de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **géfitinib + carboplatine + pemetrexed** *vs* géfitinib. • Population : indienne (Inde).	350	NP2
[XU2019]	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **icotinib + carboplatine + pemetrexed** *vs* icotinib. • Population : asiatique (Chine).	179	NP1
[LANDRE2024]	• Type d'étude : méta-analyse (4 essais cliniques randomisés, analyse principale et analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **association ITK anti-EGFR/chimiothérapie** *vs* ITK anti-EGFR en monothérapie • Population : internationale.	1 413	NP2 NP4

ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION À UN ANTICORPS BISPÉCIFIQUE			
[CHO2024] MARIPOSA [YANG2025-2] MARIPOSA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale et analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **amivantamab + lazertinib** *vs* osimertinib. • Population : internationale.	858	NP1 NP2
[FELIP2024] MARIPOSA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **amivantamab + lazertinib** *vs* osimertinib. • Population : internationale.	568	NP4
[CHO2025] COCOON	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : protocole de prophylaxie dermatologique associé à l'association **amivantamab + lazertinib.** • Population : internationale.	199	NP2
[SPIRA2025] SKYPirr	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : protocole de prophylaxie visant à réduire les réactions liées à l'injection associées à l'association **amivantamab + lazertinib *(2e ligne et plus).*** • Population : internationale.	41	NP3
ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN ANTI-VEGF			
[NAKAGAWA2019] RELAY [NAKAGAWA2025] RELAY	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale + analyse en sous-groupes pré-spécifiée pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **ramucirumab + erlotinib** *vs* placebo + erlotinib. • Population : internationale.	449	NP1 NP2
[PONCE AIX2021] RELAY	• Type d'étude : analyse en sous-groupes pré-spécifiée d'un essai clinique randomisé de phase III. • Traitement(s) étudié(s) : **ramucirumab + erlotinib** *vs* placebo + erlotinib. • Population : internationale.	113	NP2
[LE2025] RAMOSE	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse principale + analyse en sous-groupes exploratoire pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **ramucirumab + osimertinib** *vs* osimertinib. • Population : multi-ethnique (États-Unis).	139	NP2 NP4
[YAMAMOTO2021] JO25567	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse principale + analyse en sous-groupes exploratoire pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : asiatique (Japon).	152	NP1 NP4
[HOSOMI2022] JO25567	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : asiatique (Japon).	152	NP4

[SAITO2019] NEJ026 [KAWASHIMA2022] NEJ026	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale + analyse en sous-groupes exploratoire pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : asiatique (Japon).	224	NP1 NP4
[ZHOU2021] ARTEMIS-CTONG1509	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale + analyse en sous-groupes exploratoire pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : asiatique (Chine).	311	NP1 NP4
[PICCIRILLO2022] BEVERLY	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale + analyse en sous-groupes exploratoire pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : caucasienne (Italie).	160	NP1 NP4
[KENMOTSU2022] WJOG9717L	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse principale + analyse en sous-groupes exploratoire pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + osimertinib** *vs* osimertinib. • Population : asiatique (Japon).	122	NP1 NP4
[ZHAO2021] ACTIVE-CTONG1706	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse principale + analyse en sous-groupes exploratoire pour les résultats en fonction du statut mutationnel). • Traitement(s) étudié(s) : **apatinib + géfitinib** *vs* placebo + géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	313	NP1 NP4
[HU2023]	• Type d'étude : méta-analyse (9 essais cliniques randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **association anti-VEGF/ITK anti-EGFR** *vs* ITK anti-EGFR en monothérapie. • Population : internationale.	1 821	NP2
[LANDRE2020]	• Type d'étude : méta-analyse (5 essais cliniques randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **association anti-VEGF/ITK anti-EGFR** *vs* ITK anti-EGFR en monothérapie. • Population : internationale.	1 230	NP2
[LIU2023]	• Type d'étude : méta-analyse (7 essais cliniques randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **association anti-VEGF/ITK anti-EGFR** *vs* ITK anti-EGFR en monothérapie. • Population : internationale.	1 513	NP2
[ZHANG2022]	• Type d'étude : méta-analyse (5 essais cliniques randomisés et 2 études rétrospectives). • Traitement(s) étudié(s) : **association anti-VEGF/ITK anti-EGFR** *vs* ITK anti-EGFR en monothérapie. • Population : internationale.	1 612	NP4
ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION À UN INHIBITEUR MULTIKINASE			
[ZHOU2024] FL-ALTER	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **anlotinib + géfitinib** *vs* placebo + géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	310	NP1

ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN ANTIDIABÉTIQUE			
[LI2019]	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **metformine + géfitinib** *vs* placebo + géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	222	NP1
Toutes thérapies ciblées			
[CHEN2022]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (21 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR en monothérapie ou en combinaison.**	5 804	NP4
[FRANEK2019] [FARRIS2020]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (5 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR en monothérapie.**	2 690	NP4
[LEI2023]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (14 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR en monothérapie ou en combinaison.**	2 325	NP4
[QI2022]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (18 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR en monothérapie ou en combinaison.**	4 389	NP4
[XUE2022]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (23 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR en combinaison ou ITK anti-EGFR associé à un traitement local.**	4 226	NP4
[ZHANG2025]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (30 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR en monothérapie ou en combinaison.**	8 654	NP4
Immunothérapies			
[MAZIÈRES2019] IMMUNOTARGET	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) **: anti-PD-1/anti-PD-L1** ***(toutes lignes de traitement).***	125	NP4
Populations particulières			
PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES			
[SORIA2018] FLAURA [RAMALINGAM2020] FLAURA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib** *vs* géfitinib ou erlotinib. • Population : internationale.	116	NP2
[REUNGWET-WATTANA2018] FLAURA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib** *vs* géfitinib ou erlotinib. • Population : internationale.	128	NP2
[CHO2023] LASER301	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **lazertinib** *vs* géfitinib. • Population : internationale.	99	NP2

[LU2022] AENEAS	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **aumolertinib** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	115	NP2
[LU2023]	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **befotertinib** *vs* icotinib. • Population : asiatique (Chine).	116	NP2
[SHI2022] FURLONG	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **furmonertinib** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	121	NP2
[SHI2025 - 1]	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **limertinib** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	111	NP2
[SHI2025 - 2] REZOR	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **rezivertinib** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	147	NP2
[PARK2016] LUX-LUNG 7 [PAZ-ARES2017] LUX-LUNG 7	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* géfitinib. • Population : internationale.	51	NP2
[SCHULER2016] LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6	• Type d'étude : analyse combinée de 2 essais cliniques randomisés de phase III (analyse exploratoire post-hoc). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* cisplatine + pemetrexed. • Population : internationale.	81	NP4
[PLANCHARD2023] FLAURA2 [JÄNNE2026] FLAURA2	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib + sels de platine + pemetrexed** *vs* osimertinib. • Population : internationale.	226	NP2
[JÄNNE2023] FLAURA2	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée + analyse exploratoire post-hoc pour l'effectif évaluable pour la réponse). • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib + sels de platine + pemetrexed** *vs* osimertinib. • Population : internationale.	222	NP2 NP4
[HOSOMI2020] NEJ009 [MIYAUCHI2022] NEJ009	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **géfitinib + carboplatine + pemetrexed** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Japon).	88	NP4

[NORONHA2020]	• Type d'étude : essai clinique randomisé monocentrique de phase III (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **géfitinib + carboplatine + pemetrexed** *vs* géfitinib. • Population : indienne (Inde).	64	NP4
[HOU2023] GAP BRAIN	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **géfitinib + sels de platine + pemetrexed** *vs* géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	161	NP1
[CHO2024] MARIPOSA [YANG2025-2] MARIPOSA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **amivantamab + lazertinib** *vs* osimertinib • Population : internationale.	350	NP2
[LE2025] RAMOSE	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **ramucirumab + osimertinib** *vs* osimertinib. • Population : multi-ethnique (États-Unis).	64	NP4
[SAITO2019] NEJ026 [KAWASHIMA2022] NEJ026	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : asiatique (Japon).	72	NP4
[ZHOU2021] ARTEMIS-CTONG1509	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : asiatique (Chine).	91	NP4
[ZHAO2021] ACTIVE-CTONG1706	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **apatinib + géfitinib** *vs* placebo + géfitinib. • Population : asiatique (Chine).	92	NP4
[MA2024]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (20 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR en monothérapie ou en combinaison.**	2 682	NP4
{DAI2020]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (6 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR en monothérapie ou en combinaison.**	417	NP4
[SONG2023]	• Type d'étude : méta-analyse (24 études rétrospectives). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR + radiothérapie cérébrale** *vs* ITK anti-EGFR.	3 184	NP4
PATIENTS ÂGÉS			
[NAKAGAWA2025] RELAY	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **ramucirumab + erlotinib** *vs* placebo + erlotinib. • Population : patients ≥ 70 ans et ≥ 75 ans.	123 58	NP2

[YAMAMOTO2021] JO25567	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : patients ≥ 75 ans.	27	NP4
[SAITO2019] NEJ026 [KAWASHIMA2022] NEJ026	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + erlotinib** *vs* erlotinib. • Population : patients ≥ 75 ans.	53	NP4
[KENMOTSU2022] WJOG9717L	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase II (analyse en sous-groupes exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **bevacizumab + osimertinib** *vs* osimertinib. • Population : patients ≥ 75 ans.	28	NP4
[CHO2024] MARIPOSA [YANG2025-2] MARIPOSA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **amivantamab + lazertinib** *vs* osimertinib. • Population : patients ≥ 75 ans.	104	NP2
[CORRE2018] OCTOMUT	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-EGFR de 1re ou de 2e génération en monothérapie *(toutes lignes de traitement)***. • Population : patients ≥ 80 ans.	114	NP4
PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2			
[CONNOR WELLS2024]	• Type d'étude : étude rétrospective de registre. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib.** • Population : patients non éligibles ne répondant pas aux critères d'inclusion de l'essai FLAURA (88 % avec PS ≥ 2).	120	NP4

♦ Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie

- *ITK ANTI-EGFR DE 3E GÉNÉRATION*

Huit essais de phase III ont évalué les ITK anti-EGFR de 3e génération par rapport au standard historique de traitement par ITK de 1re génération. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 2 (essais internationaux) et le tableau 3 (essais menés en Chine).

FLAURA est une étude pivot de phase III, internationale et randomisée en double aveugle, qui a comparé **l'osimertinib** au standard historique de traitement par ITK anti-EGFR de 1re génération chez 556 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation commune de l'EGFR, en bon état général (PS 0 ou 1) et naïfs de traitement. L'âge médian de la population de l'étude était de 64 ans à l'inclusion. La grande majorité des sujets présentaient un adénocarcinome bronchique (n = 547), ainsi qu'une maladie au stade métastatique (n = 526). Environ 1 patient sur 5 présentait des métastases asymptomatiques du système nerveux central (SNC) (n = 116). Les patients ont été randomisés 1:1 entre un protocole de traitement par osimertinib (80 mg/jour) (n = 279) et un protocole de traitement par géfitinib (250 mg/jour) ou par erlotinib (150 mg/jour) (n = 277), administrés jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement. Le *cross-over* des patients traités dans le bras contrôle vers le bras expérimental était autorisé après la confirmation d'une progression radiologique sous erlotinib ou géfitinib et l'identification d'une mutation de résistance T790M. Dans les premières données publiées en 2018, à l'issue d'un suivi médian de 15,0 mois dans

le bras expérimental (bornes : 0-25,1) et de 9,7 mois dans le bras contrôle (bornes : 0-26,1), la survie sans progression était significativement améliorée dans l'effectif traité par osimertinib par rapport à l'effectif traité par ITK de 1re génération, avec des médianes respectives de 18,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,2-21,4) *vs* 10,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,6-11,1) (HR = 0,46 ; $IC_{95\,\%}$: 0,37-0,57 ; p < 0,001). Les taux de réponse objective étaient similaires dans les deux groupes (80 % ($IC_{95\,\%}$: 75-85) *vs* 76 % ($IC_{95\,\%}$: 70-81) ; OR = 1,27 ($IC_{95\,\%}$: 0,85-1,90) ; p = 0,24). Les données de survie globale étaient encore immatures, sans médianes rapportées et avec des taux de survie à 18 mois de 83 % ($IC_{95\,\%}$: 78-87) dans le groupe osimertinib et de 71 % ($IC_{95\,\%}$: 65-76) dans le groupe erlotinib ou géfitinib [SORIA2018] **(NP1)**. Les données les plus récemment publiées rapportent les résultats de l'étude à 3 ans. À l'issue d'un suivi médian de 35,8 mois dans le bras expérimental et de 27,0 mois dans le bras contrôle (bornes non rapportées), la survie globale était significativement améliorée chez les patients traités par osimertinib par rapport aux patients traités par ITK de 1re génération, avec des médianes respectives de 38,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 34,5-41,8) *vs* 31,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 26,6-36,0) (HR = 0,80 ; $IC_{95\,\%}$: 0,64-1,00 ; p = 0,046) **(NP1)**. Il est à noter que l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée a rapporté une différence d'efficacité en fonction du statut mutationnel, avec une augmentation significative de la survie globale en faveur de l'osimertinib chez les patients présentant une mutation par délétion de l'exon 19 (HR = 0,68 ; $IC_{95\,\%}$: 0,51-0,90 ; n = 349) et une non-amélioration chez les patients présentant une mutation L858R dans l'exon 21 (HR = 1,00 ; $IC_{95\,\%}$: 0,71-1,40 ; n = 207) **(NP2)**. Les résultats actualisés de survie sans progression et de réponse tumorale n'étaient pas rapportés dans cette publication. Au moment du *cut-off*, respectivement 22 % et 5 % des patients dans chacun des bras de traitement recevaient toujours le protocole assigné lors de la randomisation. Respectivement 48 % et 65 % des patients ayant arrêté le traitement de 1re ligne ont reçu au moins une seconde ligne de traitement, avec un taux de *cross-over* du bras comparateur vers le bras osimertinib de 31 %. Les données de tolérance ont rapporté une incidence identique d'effets indésirables de tous grades, liés aux traitements ou non, dans les deux bras de l'étude (98 %) et des incidences d'effets indésirables de grade ≥ 3 de 42 % dans le bras osimertinib et de 47 % dans le bras contrôle. Les effets indésirables les plus rapportés (≥ 30 %), tous grades inclus, étaient la diarrhée (60 % *vs* 58 %), le rash ou l'acné (59 % *vs* 79 %), les altérations unguéales (39 % *vs* 34 %) et la sécheresse cutanée (38 % *vs* 37 %). Il est à noter que l'osimertinib était associé à incidence plus importante de prolongations de l'intervalle QT à l'ECG par rapport aux ITK de 1re génération (10 % *vs* 4 %). Les taux d'interruptions temporaires de traitement, de réductions de dose et d'interruptions permanentes de traitement étaient similaires entre les deux bras de traitement (avec respectivement 43 %, 5 % et 15 % des patients traités par osimertinib et 41 %, 4 % et 18 % des patients traités par erlotinib ou géfitinib) **(NP1)** [RAMALINGAM2020]. L'impact du statut PD-L1 sur l'efficacité du traitement a été évalué dans une analyse exploratoire. Le niveau d'expression de PD-L1 a été mesuré avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) sur un effectif de 106 patients, dont les échantillons tumoraux étaient disponibles. Il était inconnu chez les 450 patients restants de la population de l'étude. Le bénéfice clinique apporté par l'osimertinib n'était pas affecté par le statut PD-L1 (HR = 0,30 ($IC_{95\,\%}$: 0,15-0,60) chez les patients avec PD-L1 ≥ 1 % (n = 52) ; HR = 0,37 ($IC_{95\,\%}$: 0,17-0,74) chez les patients avec PD-L1 < 1 % (n = 54)) [BROWN2020] **(NP4)**.

LASER301 est un essai de phase III international et randomisé en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du **lazertinib** (240 mg/jour) par rapport au géfitinib (250 mg/jour) sur un effectif total de 393 patients présentant un adénocarcinome bronchique. La majorité de la population de l'étude présentait une maladie au stade IV (97 %). Les patients avec des métastases cérébrales stables et non symptomatiques étaient inclus et représentaient respectivement 26 % et 24 % de chaque groupe de traitement. Le *cross-over* des patients traités dans le bras contrôle vers le bras expérimental était autorisé après la confirmation d'une progression radiologique sous géfitinib et l'identification d'une mutation de résistance T790M. Dans le groupe lazertinib (n = 196), à l'issue d'un suivi médian de 20,5 mois (EI : 15,2-23,3), la durée médiane d'exposition à la thérapie ciblée était de 15,1 mois, avec 55 % des patients toujours sous traitement au moment du *cut-off*. Dans le groupe géfitinib (n = 197), à l'issue d'un suivi médian de 20,6 mois (EI : 15,6-26,0), ces valeurs étaient respectivement de 10,9 mois et de 24 %. La médiane de survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par lazertinib par rapport aux patients traités par géfitinib (20,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,8-26,1) *vs* 9,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,2-11,3) ; HR = 0,45 ($IC_{95\,\%}$: 0,34-0,85) ; p < 0,001) **(NP1)**. Cette amélioration était retrouvée quelle que soit la mutation de l'EGFR dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée (HR = 0,46 ($IC_{95\,\%}$: 0,33-0,65) chez les patients avec une mutation par délétion de l'exon 19 (n = 244) et HR = 0,41 ($IC_{95\,\%}$: 0,27-0,62) chez les patients avec une mutation L858R dans l'exon 21 (n = 149)) **(NP2)**. Les taux de réponse objective étaient similaires entre les deux bras de traitement (76,0 % ($IC_{95\,\%}$: 69,4-81,8) *vs* 76,1 % ($IC_{95\,\%}$: 69,6-81,9) ; OR = 0,99

($IC_{95\,\%}$: 0,62-1,59) ; p = 0,973). Les données de survie globale étaient encore immatures, avec des médianes non atteintes et des taux de survie à 18 mois de 80,3 % ($IC_{95\,\%}$: 73,5-85,5) et 72,4 % ($IC_{95\,\%}$: 65,2-78,4) (HR = 0,74 ; $IC_{95\,\%}$: 0,51-1,08 ; p = 0,116). L'analyse de la tolérance a rapporté une fréquence similaire d'effets indésirables liés aux traitements ou non (96 % *vs* 95 % pour les toxicités de tous grades et 20 % *vs* 21 % pour les toxicités de grade ≥ 3). Si les taux d'interruptions temporaires et d'interruptions permanentes de traitement étaient similaires entre les deux bras de l'étude (respectivement 34 % et 10 % dans le bras lazertinib, 32 % et 9 % dans le bras géfitinib), le pourcentage de patients ayant eu une réduction de dose en raison de la survenue d'un effet indésirable était près de 2 fois plus important en cas de traitement par lazertinib (21 % *vs* 11 %)[18]. L'effet indésirable le plus rencontré dans le groupe lazertinib était la survenue d'une paresthésie, avec une incidence de 39 % (*vs* 7 % dans le groupe contrôle) **(NP1)** [CHO2023].

Enfin, l'étude internationale de phase III **SOLAR** a évalué le **naquotinib** (ASP8273) en 1re ligne de traitement de l'adénocarcinome bronchique de stade avancé avec mutations de l'EGFR. La population de l'étude était randomisée 1:1 en ouvert entre un bras de traitement par naquotinib (300 mg/jour, n = 267) et un bras contrôle par ITK de 1re génération (erlotinib 150 mg/jour ou géfitinib 250 mg/jour, n = 263). À l'inclusion, 94 % des patients avaient une maladie au stade métastatique et 96,8 % présentaient un PS 0-1. Les mutations de l'EGFR L858R dans l'exon 21 ou par délétion de l'exon 19 étaient majoritairement représentées dans l'effectif (41,3 % et 49,6 %, avec 1,9 % de patients exprimant une mutation T790M). Il est à noter que cette étude n'a pas satisfait à son critère principal (survie sans progression) et a été interrompue en raison d'une toxicité trop importante et d'un bénéfice clinique estimé insuffisant. Les médianes de survie sans progression étaient de 9,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,6-11,1) chez les patients traités par naquotinib et de 9,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,8-NA) chez les patients traités par erlotinib ou géfitinib (HR = 1,611 ; $IC_{95\,\%}$: 1,086-2,391 ; p = 0,992) [KELLY2019] **(NP1)**.

TABLEAU 2. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études internationales de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR de 3e génération *vs* ITK de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)†	SSP (Hazard Ratio)†	SG médiane (mois)†	SG (Hazard Ratio)†
FLAURA [SORIA2018] [RAMALINGAM2020]	Osimertinib*	279	18,9 ($IC_{95\,\%}$: 15,2-21,4)	0,46 ($IC_{95\,\%}$: 0,37-0,57)	38,6 ($IC_{95\,\%}$: 34,5-41,8)	0,80 ($IC_{95\,\%}$: 0,64-1,00)
	Erlotinib ou géfitinib	277	10,2 ($IC_{95\,\%}$: 9,6-11,1)	*p < 0,001*	31,8 ($IC_{95\,\%}$: 26,6-36,0)	*p = 0,046*
LASER301 [CHO2023]	Lazertinib	196	20,6 ($IC_{95\,\%}$: 17,8-26,1)	0,45 ($IC_{95\,\%}$: 0,34-0,85)	Non rapportée	0,74 ($IC_{95\,\%}$: 0,51-1,08)
	Géfitinib	197	9,7 ($IC_{95\,\%}$: 9,2-11,3)	*p < 0,001*	Non rapportée	*p = 0,116*
SOLAR [KELLY2019]	Naquotinib	267	9,3 ($IC_{95\,\%}$: 5,6-11,1)	1,611 ($IC_{95\,\%}$: 1,086-2,391)	Non rapportée	Non rapportée
	Erlotinib ou géfitinib	263	9,6 ($IC_{95\,\%}$: 8,8-NA)	*p = 0,992*	Non rapportée	

* *ITK de 3e génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

† *Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.*

Par ailleurs, 5 essais de phase III randomisés, multicentriques et menés exclusivement en Chine ont également rapporté des résultats en 1re ligne de traitement du CBNPC au stade avancé avec mutation commune de l'EGFR. Ils avaient pour objectif de comparer des ITK anti-EGFR de 3e génération par rapport à un ITK de 1re génération : le **befotertinib** (Lu S *et al.* 2023), l'**aumolertinib** (AENEAS), le **furmonertinib** (FURLONG), le **limertinib** (Shi Y *et al.* 2025) et le **rezivertinib** (REZOR). Le 1er essai (Lu S *et al.* 2023) était randomisé en ouvert, avec un bras

[18] En cas de réduction de dose dans le groupe lazertinib, la posologie du traitement était abaissée de 240 mg/jour à 160 mg/jour. La réduction de dose n'était pas possible dans le bras géfitinib : les évènements rapportés reflètent la réduction des doses placebo simulant le traitement par lazertinib.

comparateur par icotinib, tandis que les 4 autres étaient randomisés en double aveugle, avec un bras comparateur par géfitinib. Les 5 essais étaient menés sur des populations en bon état général (PS 0-1) et incluaient des patients présentant des métastases cérébrales. Leurs résultats principaux sont rapportés dans le tableau 3. Dans l'ensemble des études, le traitement par ITK de 3e génération était associé à une amélioration significative de la survie sans progression. Les données de survie globale étaient quant à elles immatures à la date de publication des articles [LU2023] [LU2022] [SHI2022] [SHI2025 - 1] [SHI2025 - 2] **(NP1)**.

TABLEAU 3. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III menées en Chine ayant évalué un ITK anti-EGFR de 3e génération *vs* ITK de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
[LU2023]‡	Befotertinib	182	22,1 ($IC_{95\,\%}$: 17,9-NA)	0,49 ($IC_{95\,\%}$: 0,36-0,68)	Non rapportée	1,17 ($IC_{95\,\%}$: 0,79-1,73)
	Icotinib	180	13,8 ($IC_{95\,\%}$: 12,4-15,2)	*p < 0,0001*	Non rapportée	*p = 0,44*
AENEAS [LU2022]‡	Aumolertinib	184	19,3 ($IC_{95\,\%}$: 17,8-20,8)	0,46 ($IC_{95\,\%}$: 0,36-0,60)	Non rapportée	Non rapportée
	Géfitinib	185	9,9 ($IC_{95\,\%}$: 8,3-12,6)	*p < 0,0001*	Non rapportée	
FURLONG [SHI2022]‡	Furmonertinib	178	20,8 ($IC_{95\,\%}$: 17,8-23,5)	0,44 ($IC_{95\,\%}$: 0,34-0,58)	Non rapportée	0,94 ($IC_{95\,\%}$: 0,65-1,36)
	Géfitinib	179	11,1 ($IC_{95\,\%}$: 9,7-12,5)	*p < 0,0001*	Non rapportée	*p = 0,74*
[SHI2025 - 1]‡	Limertinib	168	20,7 ($IC_{95\,\%}$: 15,2-22,1)	0,44 ($IC_{95\,\%}$: 0,34-0,58)	Non rapportée	0,79 ($IC_{95\,\%}$: 0,53-1,17)
	Géfitinib	169	9,7 ($IC_{95\,\%}$: 8,3-11,1)	*p < 0,0001*	Non rapportée	*p = 0,24*
REZOR [SHI2025 - 2]‡	Rezivertinib	184	19,3 ($IC_{95\,\%}$: 13,8-22,1)	0,48 ($IC_{95\,\%}$: 0,36-0,63)	27,3 ($IC_{95\,\%}$: 25,2-NA)	0,85 ($IC_{95\,\%}$: 0,62-1,16)
	Géfitinib	185	9,6 ($IC_{95\,\%}$: 8,4-11,3)	*p < 0,0001*	26,2 ($IC_{95\,\%}$: 22,4-NA)	*p = 0,29*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Six des essais de phase III présentés ci-dessus (FLAURA, LASER301, SOLAR, FURLONG, AENEAS et [LU2023]) ont été inclus dans une méta-analyse publiée en 2025, dont l'objectif était de comparer le ratio bénéfice/risque des ITK anti-EGFR de 3e génération *vs* ITK de 1re génération. Au total, 15 études issues de ces essais randomisés ont été analysées (certaines présentant spécifiquement des données mesurées sur des populations asiatiques ou présentant des métastases cérébrales), sur un effectif total de 1 316 patients traités par ITK de 3e génération (osimertinib, lazertinib, niquotinib, furmonertinib, aumolertinib ou befotertinib) et 1 311 patients traités par ITK de 1re génération (géfitinib, erlotinib ou icotinib). Les résultats rapportent une amélioration significative de la survie sans progression en faveur des ITK de 3e génération (HR = 0,55 ; $IC_{95\,\%}$: 0,41-0,75 ; p = 0,0001 ; 6 études ; I^2 = 86 %), avec un bénéfice plus important dans certains sous-groupes : patients âgés de moins de 65 ans, de sexe féminin, non-fumeurs, non asiatiques, avec un score ECOG nul et avec une mutation de l'EGFR par délétion de l'exon 19. L'étude SOLAR était la seule à présenter des résultats négatifs sur la survie sans progression. Les résultats de survie globale n'étaient quant à eux pas statistiquement significatifs (HR = 0,86 ; $IC_{95\,\%}$: 0,74-1,01 ; p = 0,06 ; 4 études ; I^2 = 17 %). L'analyse effectuée sur les données de tolérance rapporte des profils de tolérance comparables pour les deux générations d'ITK, notamment pour les effets indésirables de tous grades liés aux traitements (RR = 1,01 ; $IC_{95\,\%}$: 0,96-1,06 ; p = 0,78 ; 6 études), les effets indésirables de

grades 3-5 liés aux traitements (RR = 1,24 ; $IC_{95\,\%}$: 0,73-2,12 ; p = 0,43 ; 6 études), les effets indésirables fatals liés aux traitements (RR = 2,10 ; $IC_{95\,\%}$: 0,47-9,32 ; p = 0,33 ; 5 études), les réductions de dose liées à la survenue de toxicités (RR = 1,58 ; $IC_{95\,\%}$: 0,81-3,09 ; p = 0,18 ; 6 études) et les interruptions de traitement (RR = 1,04 ; $IC_{95\,\%}$: 0,84-1,29 ; p = 0,7 ; 6 études). Seul le taux de survenue de toxicités sévères, liées au traitement ou non, était significativement plus élevé chez les patients traités par ITK de 3e génération (RR = 1,17 ; $IC_{95\,\%}$: 1,02-1,35 ; p = 0,03 ; 5 études) [HU2025] **(NP1)**.

En parallèle, plusieurs études récemment publiées et menées en vie réelle ont cherché à évaluer et/ou à apporter des informations supplémentaires sur l'efficacité de l'osimertinib en 1re ligne de traitement chez des populations plus représentatives de la pratique clinique.

FLOWER est une étude de cohorte prospective, multicentrique et non comparative menée en Italie dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib en vraie vie chez des patients présentant un CBNPC métastatique et naïfs de traitement systémique. La cohorte incluait 126 patients, tous caucasiens, issus de 9 centres. Ils présentaient un âge médian de 66 ans (bornes : 30-88), un PS 0-1 dans 87,3 % des cas, avec une représentation majoritaire de CBNPC de stade IV (94,9 %) et d'histologies de type adénocarcinome (95,2 %). Au total, 118 patients présentaient une mutation commune de l'EGFR et 38 présentaient des métastases cérébrales. Tous les patients ont reçu au moins une dose d'osimertinib. A l'issue d'un suivi médian de 12,3 mois, les médianes de temps jusqu'à l'arrêt du traitement (TTD, *time-to-treatment discontinuation*) et de survie sans progression étaient respectivement de 25,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 25,3-25,3) et 18,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,2-26,7). L'analyse multivariée a confirmé une corrélation entre l'absence au diagnostic de symptômes liés à la maladie et la durée jusqu'à l'arrêt du traitement (HR = 3,035 ; $IC_{95\,\%}$: 1,126-8,178 ; p = 0,28) et entre l'absence de métastases cérébrales au diagnostic et la durée de la survie sans progression (HR = 2,382 ; $IC_{95\,\%}$: 1,061–5,344 ; p = 0,035). Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 73 % ($IC_{95\,\%}$: 65,5-80,8) et 96 % ($IC_{95\,\%}$: 92,6-99,4). La médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment du *cut-off*, mais l'analyse de l'impact du TTD et de la SSP sur ce critère a permis de rapporter une augmentation de la survie globale chez les patients dont le TTD et la SSP étaient supérieurs ou égaux à 9 mois (p < 0,001 en analyse univariée ; confirmée en analyse multivariée pour le TTD avec HR = 0,145 ; $IC_{95\,\%}$: 0,035-0,599 ; p = 0,008). Les données de tolérance rapportent des survenues d'effets indésirables de tous grades et de grades 3-4, liés au traitement ou non, de 87,3 % et 33,0 % respectivement. Les évènements thrombo-emboliques veineux constituaient les toxicités de grades 3-4 les plus fréquentes (n = 10). Une réduction de dose liée à la survenue de toxicités a été rapportée chez 11 patients, tandis que le traitement a été arrêté de manière permanente chez 9 patients (dont 3 cas de pneumopathie/pathologie pulmonaire interstitielle, et 2 cas d'évènement thrombo-embolique artériel) [LORENZI2022] **(NP3)**.

Une étude rétrospective américaine menée sur un large effectif (n = 1 323) a récemment rapporté des résultats sur la survie en vie réelle et sur les facteurs de risques pronostiques des patients traités par osimertinib en 1re ligne de traitement du CBNPC. La population de l'étude avait un âge médian de 70 ans (bornes : 35-89) et était décrite en bon état général dans 82,8 % des cas (PS 0-1). Au moment de l'initiation du traitement, la majorité des sujets présentaient un CBNPC d'histologie non épidermoïde (97,4 %) et de stade IV (82,5 % - à noter que cette étude incluait une faible proportion (< 5 %) de patients avec des CBNPC de stades I,II ou non connus). Plus d'un tiers présentaient des métastases cérébrales (36,1 %). Enfin, l'ensemble de l'effectif présentait des mutations communes de l'EGFR (délétion de l'exon 19 : 47,7 % ; L858R sur l'exon 21 : 52,3 %). Le suivi médian par patient était de 20,0 mois (EI : 10,6-31,1). Dans la population générale de l'étude, la survie globale était de 79 % à 1 an ($IC_{95\,\%}$: 76-81), de 41 % à 3 ans ($IC_{95\,\%}$: 38-44) et de 18 % à 5 ans ($IC_{95\,\%}$: 14-24), avec une médiane de 28,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,6-31,1). Au total, 29 % des patients sont décédés avant l'initiation d'un traitement de 2e ligne, à l'issue d'une durée médiane de traitement de 8,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,0-9,9). Ces derniers étaient significativement plus âgés que les patients ayant continué le traitement de 1re ligne ou ceux ayant reçu un traitement de 2e ligne après progression, et étaient significativement plus susceptibles de présenter des antécédents tabagiques, un score ECOG ≥ 2, des métastases hépatiques et une mutation L858R sur l'exon 21 (p < 0,004 pour l'ensemble des facteurs). La survie globale était significativement moins importante chez les patients présentant une mutation L858R par rapport aux patients avec une mutation par délétion de l'exon 19, avec des taux à 5 ans de 8 % *vs* 27 % (IC non indiqués) et des médianes respectives de 24,9 mois

(IC95 % : 22,6-26,9) *vs* 32,8 mois (IC95 % : 30,9-36,3) (aHR[19] = 1,43 ; IC95 % : 1,22-1,67 : p < 0,001). La présence d'une co-mutation TP53 constituait également un facteur de mauvais pronostic, avec un taux de survie globale à 5 ans de 14 % chez les patients TP53+ *vs* 27 % chez les patients TP53- (IC non indiqués) et des médianes de survie globale respectives de 18,7 mois (IC95 % : 23,9-29,4) *vs* 21,8 mois (11,8-33,1) (aHR = 1,35 ; IC95 % : 1,06-1,60 ; p = 0,011) [SABARI2025] **(NP4)**.

Enfin, plusieurs études ont cherché à comparer rétrospectivement l'osimertinib aux ITK de 1re et de 2e génération, afin de vérifier le bénéfice clinique de ce traitement en vie réelle. Parmi celles-ci, l'étude de Gomez-Randulfe *et al*. n'a pas rapporté d'amélioration de la survie globale chez les patients traités par osimertinib [GOMEZ-RANDULFE2025] **(NP4)**. Les études de Kim *et al*. et de Lee *et al*. ont toutes les deux rapporté des résultats concordants avec ceux de l'étude pivot FLAURA sur l'amélioration de la survie sans progression. Cependant, dans l'étude de Lee *et al*., aucune différence significative n'a été observée en survie globale entre les patients traités par osimertinib et les patients traités par afatinib, erlotinib ou géfitinib [KIM 2025] [LEE2022] **(NP4)**. Enfin, l'étude de Moser *et al*. a rapporté une amélioration significative du temps sous traitement (TST)[20] chez les patients traités par osimertinib, ainsi qu'une médiane et des taux de survie globale plus élevés, mais sans significativité statistique, par rapport aux ITK de génération antérieure [MOSER2024] **(NP4)**. Les limites induites par la nature rétrospective de ces études et par les biais associés aux effectifs inclus (par ex : proportions non connues de stades IV, inclusion de quelques patients avec des mutations non communes de l'EGFR…) sont à souligner. Les caractéristiques des effectifs et les principaux résultats de chaque étude sont reportés dans le tableau 4.

TABLEAU 4. Principaux résultats des études rétrospectives ayant comparé l'osimertinib aux ITK de 1re et de 2e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom, lieu et nature de l'étude, période d'initiation de l'ITK	**Protocole de traitement**	**N**	**Caractéristiques des patients**	**SSP [KIM2025] [LEE2022] ou TST [MOSER2024] : médiane (mois), taux† (%)**	**SG : médiane (mois), taux† (%)**
[GOMEZ-RANDULFE2025] Royaume-Uni Monocentrique 2014-2023	Osimertinib	119	• Stade IV : non connu • PS 0-1 : 72,3 % • Âge médian : 68 ans (EI : 58-76,5) • Mutations communes : 77,3 % • MC au diagnostic : 21,0 %	Non rapportée	16,59 (IC95 % : 11,97-22,2) À 12 mois : 57,8 % À 30 mois : 31,7 %
	Afatinib Erlotinib Géfitinib	217	• Stade IV : non connu • PS 0-1 : 64,5 % • Âge médian : 70 ans (EI : 61-78) • Mutations communes : 75,6 % • MC au diagnostic : 8,3 %	Non rapportée	16,92 (IC95 % : 15,54-19,97) À 12 mois : 68,7 % À 30 mois : 24,9 %
				Non rapportée	HR = 0,972 (IC95 % : 0,946-0,999)
[KIM2025] USA Multicentrique 2015-2020	Osimertinib	181	• Stade IV : 100 % • PS 0-1 : 73,5 % (12,2 % non connu) • Âge médian : 67 (EI : 59-75) • Mutations communes : 88,9 % • MC au diagnostic : 44,2 %	16,2 (IC95 % : 13,2-19,7) Taux non rapportés	Non rapportée
	Afatinib Dacomitinib Erlotinib Géfitinib	171	• Stade IV : 100 % • PS 0-1 : 69,6 % (12,9 % non connu) • Âge médian : 66 (EI : 59-75) • Mutations communes : 80,7 % • MC au diagnostic : 41,5 %	10,8 (IC95 % : 9,5-12,7) Taux non rapportés	Non rapportée
				aHR = 0,60 (IC95 % : 0,44-0,82) *p < 0,01*	Non rapportée

[19] aHR : *hazard ratio* ajusté à l'âge, au score ECOG, à la présence de métastases cérébrales, à la présence métastases hépatiques et au statut L858R.

[20] Le TST était utilisé ici comme critère de substitution pour la survie sans progression, sous la présomption que les patients restaient sous traitement de 1re ligne jusqu'à progression de la maladie - ou survenue d'une toxicité trop importante.

[LEE2022] USA Multicentrique 2014-2019	Osimertinib	52	• Stade IV : non connu • PS 0-1 : 86,0 % • Âge médian : 69,7 ans ± 13,1 • Mutations communes : 96,2 % • MC au diagnostic : 34,6 %	NE ($IC_{95\,\%}$: 16,3-NA) À 12 mois : 79,5 % À 18 mois : 69,8 %	Médiane non rapportée À 12 mois : 94,2 % À 18 mois : 80,2 %
	Afatinib (20,8 %) Erlotinib (0,8 %) Géfitinib (78,4 %)	120	• Stade IV : non connu • PS 0-1 : 83,6 % • Âge médian : 68,2 ans ± 12,3 • Mutations communes : 90,8 % • MC au diagnostic : 35,0 %	13,8 ($IC_{95\,\%}$: 12,2-17,3) À 12 mois : 64,2 % À 18 mois : 39,3 %	Médiane non rapportée À 12 mois : 93,9 % À 18 mois : 84,1 %
				HR = 2,59* ($IC_{95\,\%}$: 1,31-5,11)	HR = 0,95 ($IC_{95\,\%}$: 0,37-2,44)
[MOSER2024] Israël Étude de registre** 2017-2020	Osimertinib	88	• Stade IV : 100 % • PS 0-1 : 67,0 % (19,3 % non connu) • Âge médian : 66,0 ans (EI : 57,8-73,0) • Mutations communes : non connu • MC au diagnostic : 43,2 %	17,6 ($IC_{95\,\%}$: 13,7-23,9) À 12 mois : 63,60 % À 36 mois : 5,51 %	33,8 ($IC_{95\,\%}$: 22,7-NA) À 12 mois : 79,5 % À 36 mois : 43,70 %
	Afatinib (52 %) Erlotinib ou géfitinib (48 %)	77	• Stade IV : 100 % • PS 0-1 : 55,8 % (27,3 % non connu) • Âge médian : 70,0 ans (EI : 63,0-79,0) • Mutations communes : non connu • MC au diagnostic : 20,8 %	9,4 ($IC_{95\,\%}$: 7,17-12,1) À 12 mois : 37,66 % À 36 mois : 7,79 %	24,2 ($IC_{95\,\%}$: 16,3-31,6) À 12 mois : 68,8 % À 36 mois : 35,0 %
				p < 0,0001	*p = 0,18*

aHR : hasard ratio ajusté pour les différences entre les caractéristiques des effectifs à l'inclusion • MC : métastases cérébrales.

† *Ce tableau rapporte les taux de SSP, de TST et de SG à 12 mois ainsi que les taux les plus récents rapportés par chaque étude.*

* *Hazard ratio ajusté pour le risque de progression ou de décès des patients traités par ITK de 1re/2e génération par rapport aux patients traités par osimertinib.*

** *Base de données utilisée : Maccabi Healthcare Services (MHS).*

À la date de validation de cette expertise, il est à souligner qu'un seul essai de phase III a réalisé une comparaison prospective de deux ITK anti-EGFR de 3e génération, dans le cadre d'une analyse exploratoire. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 5.

MARIPOSA est une étude internationale de phase III dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association amivantamab/lazertinib par rapport à l'osimertinib en 1re ligne de traitement du CBNPC au stade localement avancé ou métastatique avec mutations communes de l'EGFR. Elle a été menée sur un effectif total de 1074 patients randomisés 2:2:1 en 3 bras de traitement : - un bras de traitement amivantamab/lazertinib (randomisation en ouvert, n = 429), un bras contrôle osimertinib (randomisation en double aveugle, n = 429) et un bras contrôle lazertinib (randomisation en double aveugle, n = 216). L'inclusion du bras lazertinib en monothérapie avait pour objectif de démontrer la contribution de l'amivantamab dans l'association. Une analyse exploratoire de l'étude, publiée en 2025, a comparé les résultats des bras **lazertinib** (240 mg/jour) et **osimertinib** (80 mg/jour). La population de l'étude était décrite en bon état général (PS 0-1), avec un âge médian de 63 ans dans chaque groupe. La majorité des patients présentait un adénocarcinome bronchique (97 % et 98 % respectivement), dont la représentation des stades métastatiques n'était pas précisée. La proportion de sujets présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou stables à l'inclusion était de 40 %. À l'issue d'un suivi médian de 22,0 mois, les durées médianes de traitement par lazertinib et par osimertinib étaient respectivement de 17,1 mois (bornes : 0,4-32,1) et 18,0 mois (bornes 0,2-32,7), avec une proportion identique de patients sous traitement (50 %). Les résultats de survie sans progression étaient comparables entre les deux bras de traitement, avec une médiane de 18,5 mois pour le lazertinib ($IC_{95\,\%}$: 14,8-20,1) et une médiane de 16,6 mois pour l'osimertinib ($IC_{95\,\%}$: 14,8-18,5) (HR = 0,98 ; $IC_{95\,\%}$: 0,79-1,22 ; p = 0,86). Ces résultats étaient retrouvés quel que soit le statut mutationnel dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée (HR = 1,03 ($IC_{95\,\%}$: 0,78-1,37) chez les patients avec délétion de l'exon 19 (n = 388) ; HR = 0,91 ($IC_{95\,\%}$: 0,65-1,28) chez les patients avec mutation L858R (n = 257)). Les taux estimés de survie sans progression à 12 mois, 18 mois et 24 mois étaient respectivement de 67 % ($IC_{95\,\%}$: 60-73), 52 % ($IC_{95\,\%}$: 44-58) et 35 % ($IC_{95\,\%}$: 27-42) dans le bras lazertinib et de 65 % ($IC_{95\,\%}$: 60-69), 48 % ($IC_{95\,\%}$: 43-53) et 34 % ($IC_{95\,\%}$: 28-39) dans le bras osimertinib. Les taux de réponse objective étaient respectivement de 83 % ($IC_{95\,\%}$: 77-88) *vs* 85 % ($IC_{95\,\%}$: 81-88) (OR = 0,88 ;

$IC_{95\,\%}$: 0,56-1,37 ; p = 0,57). Les données de survie globale étaient immatures - les médianes n'étant pas évaluables à la date de cette analyse intermédiaire - mais suggèrent des résultats comparables entre les deux bras de traitement avec notamment des taux estimés de survie à 12 mois, 18 mois et 24 mois de 86 % ($IC_{95\,\%}$: 81-90) *vs* 88 % ($IC_{95\,\%}$: 85-91), 78 % ($IC_{95\,\%}$: 71-83) *vs* 79 % ($IC_{95\,\%}$: 75-83) et 71 % ($IC_{95\,\%}$: 64-78) *vs* 69 % ($IC_{95\,\%}$: 64-74) (HR = 1,00 ; $IC_{95\,\%}$: 0,73-1,38 ; p = 1,00). Les profils de tolérance des deux traitements étaient comparables [LEE2025] **(NP2)**.

TABLEAU 5. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant comparé deux ITK de 3e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
MARIPOSA [LEE2025]	Lazertinib	429	18,5 ($IC_{95\,\%}$: 14,8-20,1)	0,98 ($IC_{95\,\%}$: 0,79-1,22)	Non rapportée	1,00 ($IC_{95\,\%}$: 0,73-1,38)
	Osimertinib	216	16,6 ($IC_{95\,\%}$: 14,8-18,5)	*p = 0,86*	Non rapportée	*p = 1,00*

Les résultats de l'analyse principale de MARIPOSA (amivantamab/lazertinib vs osimertinib) sont présentés dans le sous-chapitre « Associations contenant une thérapie ciblée », en page 57 de ce thésaurus et dans le tableau 11.

- *ITK ANTI-EGFR DE 2E GÉNÉRATION*

Deux essais de phase III ont évalué les ITK anti-EGFR de 2e génération par rapport au standard historique de traitement par chimiothérapie à base de sels de platine. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 6.

L'afatinib a été évalué en 1re ligne de traitement des adénocarcinomes pulmonaires de stade avancé avec mutation de l'EGFR dans deux essais cliniques multicentriques de phase III : l'essai pivot LUX-LUNG 3, qui a été réalisé à une échelle internationale, et l'essai LUX-LUNG 6, qui a été mené exclusivement en Asie. **LUX-LUNG 3** est une étude randomisée en ouvert ayant comparé l'afatinib à un doublet standard de chimiothérapie à base de sels de platine. Les 345 patients inclus dans l'étude étaient randomisés 2:1 entre un bras de traitement par afatinib (40 mg/jour) (n = 230) et un bras contrôle par cisplatine (75 mg/m²) en association au pemetrexed (500 mg/m²) (jusqu'à 6 cycles de 21 jours), sans traitement de maintenance par pemetrexed (n = 115). Au moment de l'inclusion, la population de l'étude était décrite en bon état général (PS 0-1, à l'exception d'un sujet avec un PS 2 dans le groupe chimiothérapie), avec des âges médians respectifs de 61,5 et 61,0 ans dans chaque bras de l'étude. La majorité des patients présentaient un adénocarcinome de stade IV (91 % dans le groupe afatinib et 85 % dans le groupe chimiothérapie) et une mutation commune de l'EGFR (88 % et 90 % respectivement). À l'issue d'un suivi médian de 41 mois (EI : 35-44), 9 % de l'effectif traité par afatinib recevaient encore le protocole de traitement. Dans la population présentant une mutation commune de l'EGFR (n = 307), la survie globale n'était pas significativement améliorée chez les patients traités par afatinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie (médianes de SG : 31,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 26,7-35,3) *vs* 28,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,6-32,2) ; HR = 0,78 ; $IC_{95\,\%}$: 0,58-1,06) ; p = 0,11) **(NP1)**. Une analyse en sous-groupes pré-spécifiée a précisé ces résultats en fonction du statut mutationnel et a rapporté : - une amélioration significative de la survie globale en faveur de l'afatinib chez les patients présentant une mutation par délétion de l'exon 19 (médianes de SG : 33,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 26,8-41,5) *vs* 21,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,3-30,7) ; HR = 0,54 ; $IC_{95\,\%}$: 0,36-0,79 ; p = 0,0015 ; n = 169) ; - une absence de bénéfice sur la survie globale chez les patients présentant une mutation L858R dans l'exon 21 (médianes de SG : 27,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 19,8-41,7) *vs* 40,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 24,3-NA) ; HR = 1,30 ; $IC_{95\,\%}$: 0,80-2,11 ; p = 0,29 ; n = 138). Sur l'effectif présentant une mutation par délétion de l'exon 19, 12 patients (sur 112) recevaient toujours le traitement par afatinib au moment du *cut-off* et 76 % des patients ayant interrompu le traitement ont reçu un protocole de 2e ligne (86 % dans le groupe chimiothérapie (n = 49/57)). Sur l'effectif présentant une mutation L858R, 6 patients (sur 91) recevaient toujours le traitement par afatinib au

moment du *cut-off* et 81 % des patients ayant interrompu le traitement ont reçu un protocole de 2e ligne (83 % dans le groupe chimiothérapie (n = 39/47)) **(NP2)**. L'incidence d'effets indésirables graves liés aux traitements était identique entre les deux bras de l'étude (14 %). Les effets indésirables de grades 3-4 les plus fréquents liés au traitement par afatinib étaient le rash ou l'acné (16 %), les diarrhées (14 %) et la paronychie (11 %), tandis que ceux liés au traitement par cisplatine/pemetrexed étaient la neutropénie (18 %), la fatigue (13 %) et la leucopénie (8 %) **(NP1)** [YANG2015 - 1].

Dans l'essai **LUX-LUNG 6**, les patients étaient randomisés 2:1 entre un bras de traitement par **afatinib** (40 mg/jour) (n = 242) et un bras contrôle par doublet de chimiothérapie associant le cisplatine (75 mg/m² à J1) à la gemcitabine (1000 mg/m² à J1 et J8) (jusqu'à 6 cycles de 21 jours) (n = 122). L'effectif inclus dans l'étude présentait, dans la majorité des cas, un adénocarcinome de stade IV (93 % dans le groupe afatinib et 95 % dans le groupe chimiothérapie) et une mutation commune de l'EGFR (89 % dans chaque groupe). LUX-LUNG 6 a rapporté des résultats concordants à ceux observés dans l'essai LUX-LUNG 3. À l'issue d'un suivi médian de 33 mois (EI : 31-37), 10 % des patients randomisés dans le bras afatinib recevaient encore le protocole detraitement. Dans la population présentant une mutation commune de l'EGFR (n = 324), la survie globale n'était pas améliorée de manière significative chez les patients traités par afatinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie (médianes de SG : 23,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,5-28,5) *vs* 23,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,8-25,4) ; HR = 0,83 ; $IC_{95\,\%}$: 0,62-1,09 ; p = 0,18). L'analyse en sous-groupes pré-spécifiée rapporte également un bénéfice en survie globale chez les patients traités par afatinib présentant une mutation par délétion de l'exon 19 (médianes de SG : 31,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 24,2-35,3) *vs* 18,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,6-25,6) ; HR = 0,64 ; ($IC_{95\,\%}$: 0,44-0,94) ; p = 0,023 ; n = 186) et une absence de bénéfice en cas de mutation L858R dans l'exon 21 (médianes de SG : 19,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,0-22,1) *vs* 24,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 19,0-27,0) ; HR = 1,22 ; $IC_{95\,\%}$: 0,81-1,83 ; p = 0,34 ; n = 138). L'incidence d'effets indésirables graves liés aux traitements était de 6 % dans le groupe afatinib et de 8 % dans le groupe chimiothérapie. Les effets indésirables de grades 3-4 les plus fréquents liés au traitement par afatinib étaient le rash ou l'acné (15 %), les diarrhées (5 %) et la stomatite ou la mucite (5 %), tandis que ceux liés au traitement par cisplatine/gemcitabine étaient la neutropénie (27 %), les vomissements (19 %) et la leucopénie (15 %). Deux limites de cette étude sont à souligner par rapport à l'essai LUX-LUNG 3 : - LUX-LUNG 6 a été conduite exclusivement en Chine, en Thaïlande et en Corée du Sud ; - le doublet cisplatine/gemcitabine, utilisé comme comparateur, ne constitue pas la chimiothérapie de référence en France en 1re ligne de traitement des adénocarcinomes bronchiques au stade métastatique [YANG2015 - 1] **(NP2)**.

TABLEAU 6. Résultats de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR de 2e génération *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
LUX-LUNG 3 [YANG2015 - 1]	Afatinib*	203	Non rapportée	Non rapportée	31,6 ($IC_{95\,\%}$: 26,7-35,3)	0,78 ($IC_{95\,\%}$: 0,58-1,06)
	Cisplatine + pemetrexed	104	Non rapportée		28,2 ($IC_{95\,\%}$: 20,6-32,2)	*p = 0,11*
LUX-LUNG 6‡ [YANG2015 - 1]	Afatinib*	216	Non rapportée	Non rapportée	23,6 ($IC_{95\,\%}$: 20,5-28,5)	0,83 ($IC_{95\,\%}$: 0,62-1,09)
	Cisplatine + gemcitabine	108	Non rapportée		23,5 ($IC_{95\,\%}$: 17,8-25,4)	*p = 0,18*

** ITK de 2e génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Plus récemment, les essais LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6 ont également été combinés dans une revue de la Cochrane dont l'objectif était d'évaluer le bénéfice clinique des ITK par rapport à celui des chimiothérapies en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé (stades IIIb et IV de la 7e classification TNM) avec mutation

de l'EGFR. Les résultats de la méta-analyse, réalisée sur les 2 études pour un effectif total de 709 patients, confirment l'efficacité de l'afatinib en survie sans progression (HR = 0,42 ; $IC_{95\,\%}$: 0,34-0,53 ; p < 0,00001 ; I^2 = 90 %) et ne rapportent pas de différence significative en survie globale (HR = 0,91 ; $IC_{95\,\%}$: 0,75-1,10 ; p = 0,34 ; I^2 = 0 %) par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine. Ils rapportent également un taux de réponse objective significativement amélioré chez les patients traités par afatinib (RR = 2,71 ; $IC_{95\,\%}$: 2,12-3,46 ; p < 0,00001). Les niveaux de preuve selon la classification du groupe GRADE étaient jugés élevés pour les résultats de survie sans progression et de survie globale, et n'étaient pas précisés pour les résultats de réponse tumorale [GREENHALG2021] **(NP2)**.

Enfin, une analyse poolée regroupant les données de 3 essais cliniques multicentriques mono-bras de phase IIIb a également cherché à évaluer le ratio bénéfice/risque de l'afatinib chez des patients naïfs de traitement par ITK et présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation de l'EGFR. Un des essais inclus dans l'analyse était international, tandis que les deux autres ont été menés exclusivement en Asie[21]. L'effectif total de l'analyse était de 1 108 patients, d'un âge médian de 61 ans (bornes : 25-89) et majoritairement décrits en bon état général (95,5 % de PS 0-1). Des mutations communes de l'EGFR étaient retrouvées dans 88,9 % de la population de l'étude. Les patients ont été traités par afatinib (40 mg/jour) jusqu'à progression, survenue d'une toxicité inacceptable ou retrait du consentement, avec un effectif total de 770 sujets ayant reçu l'ITK dans le cadre d'une 1re ligne. L'analyse d'efficacité réalisée en post-hoc dans ce sous-effectif a rapporté une survie sans progression médiane de 13,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,6-14,5) et un temps avant progression symptomatique[22] médian de 16,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,4-17,7). L'analyse d'efficacité, réalisée sur l'ensemble de la population de l'étude, a rapporté des incidences d'effets indésirables liés au traitement de tous grades et de grade ≥ 3 de 97,2 % et de 37,2 % respectivement. Les taux de réduction de dose et d'arrêt du traitement liés à la survenue d'un effet indésirable étaient de 41,6 % et 14,4 %. Les toxicités les plus fréquemment retrouvées étaient la diarrhée (89,1 %, dont 14,0 % de grade ≥ 3), le rash (61,6 %) et la paronychie (39,7 %) [PASSARO2021] **(NP4)**.

Trois essais randomisés ont évalué les ITK anti-EGFR de 2e génération par rapport au standard historique de traitement par ITK de 1re génération. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 7.

Le premier, **ARCHER 1050,** avait pour objectif de comparer le **dacomitinib** au géfitinib en 1re ligne de traitement chez 452 patients présentant un CBNPC au stade avancé ou en récidive métastatique avec mutation de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou mutation L858R dans l'exon 21. Cet essai international de phase III a été mené chez 452 patients randomisés 1:1 en ouvert entre un bras de traitement par dacomitinib (45 mg/jour) (n = 227) et un bras contrôle par géfitinib (250 mg/jour) (n = 225). La population de l'étude était en bon état général (PS 0 ou 1), avec un âge médian de 62 ans dans le groupe dacomitinib et de 61 ans dans le groupe géfitinib. La majorité des patients présentaient un CBNPC au stade IV (81 % dans chaque groupe), avec une exclusion des sujets présentant des métastases cérébrales au diagnostic. Les types histologiques n'étaient pas précisés. Dans les premières données publiées en 2017, à l'issue d'un suivi médian de 22,1 mois, la survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par dacomitinib par rapport aux patients traités par géfitinib, avec des médianes respectives de 14,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,1-16,6) *vs* 9,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,1-11,0) (HR = 0,59 ; $IC_{95\,\%}$: 0,47-0,74 ; p < 0,0001). Les taux estimés de survie sans progression à 24 mois étaient de 30,6 % ($IC_{95\,\%}$: 23,8-37,5) *vs* 9,6 % ($IC_{95\,\%}$: 5,6-15,0) [WU2017] **(NP1)**. Les données publiées en 2018, à l'issue d'un suivi médian de 31,3 mois, ont rapporté une amélioration significative de la survie globale chez les patients traités par dacomitinib par rapport aux patients traités par géfitinib, avec des médianes de survie globale respectives de 34,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,5-37,7) *vs* 26,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 23,7-32,1) (HR = 0,760 : $IC_{95\,\%}$: 0,582-0,993 ; p = 0,0438) et des taux de survie à 30 mois de 56,2 % ($IC_{95\,\%}$: 49,0-62,8) *vs* 46,3 % ($IC_{95\,\%}$: 39,3-53,1). Les résultats actualisés de survie sans progression n'étaient pas rapportés dans cette publication [MOK2018] **(NP1)**. Les données les plus récemment publiées de l'étude rapportent des données de survie globale à 2 ans issues d'une analyse *ad hoc*. L'amélioration de la survie globale était maintenue à l'issue d'un suivi médian de 47,9 mois, avec une médiane de survie globale de 34,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,5-39,8) dans le groupe dacomitinib et de 27,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 24,4-31,6)

[21] L'étude « 1200.55 » (NCT01853826) a été menée en Europe, en Australie, en Russie et en Israël (n = 479). L'étude « 1200.66 » (NCT01953913) a été menée en Chine, en Inde, à Hong-Kong, à Singapour et à Taïwan (n = 541). L'étude « 1200.193 » (NCT01931306) a été menée en Corée du Sud (n = 88).

[22] Le temps avant progression symptomatique était défini par les auteurs comme le délai entre l'initiation du traitement par afatinib et la date de la première progression cliniquement significative documentée.

dans le groupe géfitinib (HR = 0,748 ; $IC_{95\,\%}$: 0,591-0,947 ; p = 0,0155). Si un croisement des courbes de survie est à souligner au cours de la première année de traitement, les taux de survie globale étaient similaires à 12 mois entre les deux bras de l'étude (respectivement 85,7 % ($IC_{95\,\%}$: 80,4-89,7) *vs* 86,0 % ($IC_{95\,\%}$: 80,7-89,9)) et montraient une amélioration dans le bras dacomitinib par rapport au bras comparateur à 42 mois (41,0 % ($IC_{95\,\%}$: 34,3-47,6) *vs* 33,6 % ($IC_{95\,\%}$: 27,2-40,0)) **(NP2)**. Les résultats en fonction du statut mutationnel, issus de l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, montrent une augmentation de la survie globale en faveur du dacomitinib non significative chez les patients avec délétion de l'exon 19 (HR = 0,847 ; $IC_{95\,\%}$: 0,618-1,161 ; n = 267) et significative chez les patients présentant une mutation L858R dans l'exon 21 (HR = 0,665 ; $IC_{95\,\%}$: 0,470-941 ; n = 185) **(NP2)**. L'incidence rapportée d'effets indésirables liés aux traitements était similaire entre les deux bras de traitement pour les effets de tous grades (96,9 % *vs* 95,1 %) et plus importante dans le bras dacomitinib pour les effets de grades 3-4 (51,1 % *vs* 21,9 %) **(NP1)** [MOK2021].

Le second, **LUX-LUNG 7**, est un essai international de phase IIb qui a comparé **l'afatinib** au géfitinib sur un effectif total de 319 patients également naïfs de traitement et présentant des mutations communes de l'EGFR. Les patients étaient randomisés 1:1 en ouvert entre un bras de traitement par afatinib (40 mg/jour) (n = 160) et un bras de traitement par géfitinib (250 mg/jour) (n = 159). L'âge médian de l'effectif à l'inclusion était de 63 ans et l'ensemble de la population présentait un PS 0-1. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux bras de traitement, à l'exception d'une légère différence entre les ratios hommes/femmes (57 % de femmes dans le bras afatinib *vs* 67 % dans le groupe géfitinib). La majorité des sujets avaient été diagnostiqués au stade métastatique (n = 308, parmi lesquels 50 présentaient des métastases cérébrales). À l'issue d'un suivi médian de 27,3 mois (EI : 15,3-33,9), la survie sans progression était significativement améliorée dans le groupe afatinib par rapport au groupe géfitinib (HR = 0,73 ; $IC_{95\,\%}$: 0,57-0,95 ; p = 0,017 ; médianes de SSP : 11,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,6-12,9) *vs* 10,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,1-11,5) **(NP1)**. Cette amélioration n'était pas significative dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée réalisée en fonction du type de mutation de l'EGFR (HR = 0,76 ($IC_{95\,\%}$: 0,55-1,06) chez les patients avec une mutation par délétion de l'exon 19 ; HR = 0,71 ($IC_{95\,\%}$: 0,48-1,06) chez les patients avec une mutation L858R sur l'exon 21) **(NP2)** [PARK2016]. Cette amélioration était similaire à celle rapportée dans les données actualisées publiées en 2017, à l'issue d'un suivi médian de 42,6 mois (HR = 0,74 ; $IC_{95\,\%}$: 0,57-0,95 ; p = 0,0178). Le taux de réponse objective et le temps avant échec du traitement (TTF, *time-to-treatment failure*)[23] étaient également significativement plus importants dans le bras afatinib que dans le bras géfitinib (ORR : 72,5 % *vs* 56,0 % (IC non indiqués) ; OR = 2,121 ; $IC_{95\,\%}$: 1,32-3,40 ; p = 0,0018) (médianes de TTF : 13,7 mois *vs* 11,5 mois (IC non indiqués) ; HR = 0,75 ; $IC_{95\,\%}$: 0,60-0,94 ; p = 0,0136). En revanche, aucune amélioration significative n'a été rapportée en survie globale entre les patients traités par afatinib et les patients traités par géfitinib, avec des médianes respectives de 27,9 mois *vs* 24,5 mois (IC non indiqués) (HR = 0,86 ; $IC_{95\,\%}$: 0,66-1,12 ; p = 0,2580) **(NP1)**. Cette tendance était également retrouvée quel que soit le statut mutationnel des patients, dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée (HR = 0,83, $IC_{95\,\%}$: 0,58-1,17, p = 0,2841 chez les patients avec une mutation par délétion de l'exon 19 ; HR = 0,91, $IC_{95\,\%}$: 0,62-1,36, p = 0,6585 chez les patients avec une mutation L858R sur l'exon 21) **(NP2)**. Si les résultats de tolérance ont rapporté des taux comparables de survenue d'effets indésirables liés aux traitements (97,5 % *vs* 96,2 %), l'incidence des effets de grade ≥ 3 était plus élevée dans le groupe afatinib que dans le groupe géfitinib (31,3 % *vs* 19,5 %), avec notamment davantage de cas de diarrhées (13,1 % *vs* 1,3 %), de rash/acné (9,4 % *vs* 3,1 %) et de stomatites (4,4 % 0 %) **(NP1)** [PAZ-ARES2017].

[23] Le temps avant échec du traitement était défini par les auteurs comme étant le délai entre la date de la randomisation et la date de l'arrêt du traitement, quelle que soit la raison (par ex : progression, toxicité, décès).

TABLEAU 7. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II/III ayant évalué un ITK anti-EGFR de 2e génération *vs* ITK anti-EGFR de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)†	SSP (Hazard Ratio)†	SG médiane (mois)†	SG (Hazard Ratio)†
ARCHER 1050 [MOK2021] [WU2017]	Dacomitinib	227	14,7 ($IC_{95\ \%}$: 11,1-16,6)	0,59 ($IC_{95\ \%}$: 0,47-0,74)	34,1 ($IC_{95\ \%}$: 29,5-39,8)	0,748 ($IC_{95\ \%}$: 0,591-0,947)
	Géfitinib	225	9,2 ($IC_{95\ \%}$: 9,1-11,0)	*p < 0,0001*	27,0 ($IC_{95\ \%}$: 24,4-31,6)	*p = 0,0155*
LUX-LUNG 7 [PAZ-ARES2017]	Afatinib*	160	11,0 (IC non indiqués)	0,74 ($IC_{95\ \%}$: 0,57-0,95)	27,9 (IC non indiqués)	0,86 ($IC_{95\ \%}$: 0,66-1,12)
	Géfitinib	159	10,9 (IC non indiqués)	*p = 0,0178*	24,5 (IC non indiqués)	*p = 0,2580*

***** *ITK de 2e génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

† *Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.*

Il est à noter que l'essai ARCHER 1050 et l'essai LUX-LUNG 7 ont été inclus, avec 4 études rétrospectives (2 études monocentriques, 1 étude de registre et 1 analyse post-hoc des essais LUX-LUNG 3, LUX-LUNG 6 et LUX-LUNG 7), dans une méta-analyse publiée en 2021 qui cherchait à évaluer la meilleure stratégie thérapeutique de 1re ligne entre les ITK anti EGFR de 1re et de 2e génération. L'effectif total de l'étude était de 1 738 patients, parmi lesquels 677 ont reçu un traitement par afatinib ou dacomitinib et 1 061 ont reçu un traitement par géfitinib ou erlotinib. L'analyse d'efficacité a rapporté une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités par ITK de 2e génération par rapport aux patients traités par ITK de 1re génération (HR = 0,64 ; $IC_{95\ \%}$: 0,55-0,74 ; p < 0,001 ; n = 1 273 ; 4 essais ; I^2 = 0 %), à la fois chez les sujets présentant une mutation par délétion de l'exon 19 (HR = 0,68 ; $IC_{95\ \%}$: 0,55-0,83 ; p = 0,0002 ; n = 543 ; 3 études ; I^2 = 0 %) et ceux présentant une mutation L858R sur l'exon 21 (HR = 0,64 ; $IC_{95\ \%}$: 0,51-0,81 ; p = 0,0002 ; n = 465 ; 2 études ; I^2 = 0 %) [HOU2021] **(NP4)**.

Enfin, le troisième essai, **MET-306**, mené exclusivement en Chine, a comparé le **mefatinib** (60 mg/jour) au géfitinib (250 mg/jour) en 1re ligne chez 336 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutations communes de l'EGFR. Il n'est disponible que sous forme d'abstract à la date de validation de cette expertise. Une étude multicentrique mono-bras de phase Ib/II avait préalablement évalué cet ITK chez 106 patients naïfs de traitement[24]. Les sujets présentant des métastases cérébrales pouvaient être inclus dans l'étude (n = 31). Dans l'effectif total de l'essai, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 31,6 mois ($IC_{95\ \%}$: 26,4-36,8) et de 15,4 mois ($IC_{95\ \%}$: 12,9-17,9). Dans la part de l'effectif ayant reçu le mefatinib au dosage de 60 mg/jour (n = 51), elles étaient respectivement de 30,6 mois ($IC_{95\ \%}$: 24,0-37,2) et 15,1 mois ($IC_{95\ \%}$: 11,7-18,5) [WANG2021] **(NP3)**.

- *ITK ANTI-EGFR DE 1RE GÉNÉRATION*

Plusieurs essais randomisés, notamment 2 essais pivot publiés avant 2015, ont évalué les ITK anti-EGFR de 1re génération par rapport au standard historique de traitement par chimiothérapie. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 8.

[24] L'étude de phase Ib a inclus 34 patients qui ont été répartis de manière non randomisée entre un bras de traitement par mefatinib 60 mg/jour (n = 15) et un bras de traitement par mefatinib 80 mg/jour (n = 19). L'étude de phase II a inclus 72 patients qui ont été randomisés 1:1 entre un bras de traitement par mefatinib 60 mg/jour (n = 36) et mefatinib 80 mg/jour (n = 36).

- Le groupe de travail rappelle que l'essai pivot de phase III **IPASS**, dont les résultats ont été publiés en 2009 et 2011[25], a permis de démontrer l'efficacité du **géfitinib** en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec mutations de l'EGFR par rapport à un traitement standard par chimiothérapie à base de sels de platine. Cet essai multicentrique a été mené exclusivement en Asie, sur un effectif de 1 217 patients, parmi lesquels 261 sujets présentaient une mutation de l'EGFR (commune dans 96,1 % des cas). Au total, 75,8 % des patients présentaient un CBNPC de stade IV et 90 % étaient décrits en bon état général (PS 0-1) au diagnostic. La population de l'étude a été randomisée 1:1 en ouvert entre un bras expérimental par géfitinib (250 mg/jour) et un bras contrôle par doublet carboplatine/paclitaxel (≤ 6 cycles de 3 semaines). Dans le sous-groupe de patients avec mutation de l'EGFR, une amélioration significative de la survie sans progression a été observée chez les patients traités par géfitinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie (HR = 0,48 ; $IC_{95\,\%}$: 0,36-0,64 ; p < 0,001). Néanmoins, aucune différence n'a été rapportée entre les deux groupes en survie globale, avec des médianes respectives de 21,6 mois *vs* 21,9 mois (IC non indiqués) (HR = 1,00 ; $IC_{95\,\%}$: 0,76-1,33 ; p = 0,990). Les données de tolérance, mesurées dans la population en ITT, a rapporté un taux plus bas d'effets indésirables - liés au traitement ou non - de grades 3-4 (28,7 % *vs* 61,0 %) et d'interruptions de traitement (6,9 % *vs* 13,6 %) chez les patients traités par l'ITK. Les effets indésirables de grades 3-5 les plus fréquemment retrouvés dans le groupe géfitinib étaient la diarrhée (3,8 %), la neutropénie (3,7 %), et le rash/l'acné (3,1 %), tandis que ceux rapportés dans le groupe chimiothérapie étaient la neutropénie (67,1%), la leucopénie (35,0 %) et l'anémie (10,6 %) [MOK2009][26] [FUKUOKA2011][27].

La revue de la Cochrane publiée en 2021, dont l'objectif était d'évaluer les ITK en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec mutation de l'EGFR, s'est intéressée au bénéfice clinique apporté par le géfitinib par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine. À cet effet, elle a inclus 6 essais randomisés de phase II/III, pour un effectif total de 996 patients. Les protocoles de traitement dans les bras comparateurs étaient les doublets carboplatine/paclitaxel (essais IPASS et NEJSG), cisplatine/gemcitabine (essai FIRST-SIGNAL), cisplatine/docétaxel (essai WJTOG3405) et carboplatine/pemetrexed (essais Han *et al* 2017 et Patil *et al* 2017). La méta-analyse a mis en évidence un bénéfice sur le taux de réponse objective en faveur du géfitinib (RR = 1,74 ; $IC_{95\,\%}$: 1,53-1,97 ; p < 0,00001 ; I^2 = 0 % ; niveau de preuve GRADE non précisé). Les données de survie globale et de survie sans progression ne pouvaient pas être combinées car 2 études rapportaient uniquement des analyses ajustées [GREENHALG2021] **(NP1)**.

- Le groupe de travail rappelle que l'essai pivot de phase III **EURTAC**, dont les résultats ont été publiés en 2012[28], a permis de démontrer l'efficacité de **l'erlotinib** en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec mutations de l'EGFR par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine. Cet essai multicentrique, mené en France, en Italie et en Espagne, a été conduit sur un effectif de 173 patients caucasiens présentant une mutation commune de l'EGFR. La majorité des patients présentaient un CBNPC de stade IV (n = 160) et un PS 0-1 (n = 149). Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques et stables pouvaient être inclus dans l'étude (n = 20). La population de l'étude a été randomisée 1:1 en ouvert entre un bras expérimental par erlotinib (150 mg/jour) et un bras contrôle par doublet de chimiothérapie associant le cisplatine (ou le carboplatine chez les patients inéligibles) au docétaxel ou à la gemcitabine (4 cycles de 3 semaines). L'essai a rapporté une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités par erlotinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec des médianes respectives de 9,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,4-12,3) *vs* 5,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 4,5-5,8) (HR = 0,37 ; $IC_{95\,\%}$: 0,25-0,54 ; p < 0,0001). Tout comme l'étude IPASS, EURTAC n'a pas démontré de bénéfice de l'erlotinib en survie globale, avec des médianes de 19,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,7-26,8) *vs* 19,5 mois

[25] La sélection bibliographique pour ce chapitre a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2015 et le 7 juillet 2025.

[26] Mok TS *et al.* Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. New Engl J Med. 2009;361:947-57.

[27] Fukuoka M *et al.* Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol. 2011;29:2866-74.

[28] La sélection bibliographique pour ce chapitre a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2015 et le 7 juillet 2025.

($IC_{95\,\%}$: 16,1-NA) (HR = 1,04 ; $IC_{95\,\%}$: 0,65-1,68 ; p = 0,87) (analyse intermédiaire). Les incidences d'effets indésirables liés aux traitements de grades 3-4 étaient de 45 % chez les patients traités par erlotinib et de 67 % chez les patients traités par chimiothérapie. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquemment retrouvés dans le groupe erlotinib étaient le rash (13 %), la fatigue (6 %) et la diarrhée (5 %), tandis que ceux rapportés dans le groupe chimiothérapie étaient la fatigue (20 %), la neutropénie (15 %) et la thrombocytopénie (7 %). Les taux d'arrêts de traitement pour toxicité étaient respectivement de 6 % et 20 % [ROSELL2012][29].

La méta-analyse de la Cochrane, conduite sur les données de 5 essais randomisés de phase II/III ayant comparé l'erlotinib à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine en 1re ligne de traitement (ENSURE, EURTAC, GTOWG, OPTIMAL et TORCH), a rapporté une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités par erlotinib (HR = 0,31 ; $IC_{95\,\%}$: 0,25-0,39 ; p < 0,00001 ; I^2 = 75 % ; 4 essais ; n non précisé)[30], mais une différence d'efficacité non significative en survie globale (HR = 0,95 ; $IC_{95\,\%}$: 0,75-1,22 ; p = 0,71 ; I^2 = 0 % ; 3 essais ; n = 429) et en réponse objective (RR = 2,26 ; $IC_{95\,\%}$: 1,85-2,76 ; p = 0,05 ; I^2 = 57 % ; 5 essais ; n = 593)[31]. Les niveaux de preuve selon la classification du groupe GRADE étaient jugés élevés pour les résultats de survie sans progression et de survie globale, et n'étaient pas précisés pour les résultats de réponse tumorale [GREENHALG2021] **(NP2)**.

Enfin, l'essai randomisé de phase III **CONVINCE,** également mené en Chine, a évalué le traitement par **icotinib** en 1re ligne sur un effectif de 296 patients atteints d'adénocarcinome bronchique de stade avancé avec mutation commune de l'EGFR. Les patients étaient randomisés en ouvert 1:1 entre un bras expérimental par icotinib (125 mg, 3 fois par jour) et un bras comparateur par doublet de chimiothérapie carboplatine/pemetrexed (4 cycles de 3 semaines, suivi d'une maintenance par pemetrexed en l'absence de progression). La population de l'étude présentait un âge médian de 56 ans (bornes : 30,5-76,9), avec un score ECOG 0-1 dans 95,1 % des cas et une maladie au stade métastatique dans 89,8 % des cas. Onze patients randomisés dans le groupe chimiothérapie n'ont pas reçu le traitement et n'ont pas été inclus dans l'analyse. À l'issue d'un suivi médian de 18,0 mois et de 15,7 mois dans chacun des bras de l'étude, la survie sans progression était significativement augmentée chez les patients traités par icotinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie (médianes de SSP : 11,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,2-12,6) *vs* 7,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,5-10,2) ; HR = 0,61 ; $IC_{95\,\%}$: 0,43-0,87 ; p = 0,006). Les résultats de survie globale étaient similaires entre les deux groupes (médianes de SG : 30,5 mois *vs* 32,1 mois (IC non indiqués ; p = 0,8854). Le profil de tolérance de l'icotinib était favorable par rapport à celui du traitement par carboplatine/pemetrexed, avec notamment des incidences respectives d'effets indésirables liés aux traitements de grades 3-4 de 4,7 % *vs* 23,4 % et des taux d'arrêt du traitement pour toxicité de 2,0 % *vs* 17,5 % [SHI2017] **(NP1)**.

[29] Rosell R *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:239-46.

[30] En raison de la forte hétérogénéité, une analyse de sensibilité utilisant un modèle à effets aléatoires a été conduite et a rapporté un résultat similaire à l'analyse principale (HR = 0,32 ; $IC_{95\,\%}$: 0,20-0,51).

[31] En raison de la forte hétérogénéité, une analyse de sensibilité utilisant un modèle à effets aléatoires a été conduite et a rapporté un résultat similaire à l'analyse principale (RR = 2,20 ; $IC_{95\,\%}$: 1,53-3,17).

TABLEAU 8. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II/III ayant évalué un ITK anti-EGFR de 1re génération *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
IPASS [MOK2009] [FUKUOKA2011]‡	Géfitinib*	132	Non rapportée	0,48 ($IC_{95\ \%}$: 0,36-0,64)	21,6 (IC non indiqués)	1,00 ($IC_{95\ \%}$: 0,76-1,33)
	Carboplatine + paclitaxel	129	Non rapportée	*p < 0,001*	21,9 (IC non indiqués)	*p = 0,990*
EURTAC [ROSELL2012]	Erlotinib*	86	9,7 ($IC_{95\ \%}$: 8,4-12,3)	0,37 ($IC_{95\ \%}$: 0,25-0,54)	19,3 ($IC_{95\ \%}$: 14,7-26,8)	1,04 ($IC_{95\ \%}$: 0,65-1,68)
	Cisplatine ou carboplatine + docétaxel ou gemcitabine	87	5,2 ($IC_{95\ \%}$: 4,5-5,8)	*p < 0,0001*	19,5 ($IC_{95\ \%}$: 16,1-NA)	*p = 0,87*
CONVINCE [SHI2017]‡	Icotinib	138	11,2 ($IC_{95\ \%}$: 9,2-12,6)	0,61 ($IC_{95\ \%}$: 0,43-0,87)	30,5 (IC non indiqués)	HR non rapporté
	Carboplatine + pemetrexed	122	7,9 ($IC_{95\ \%}$: 6,5-10,2)	*p = 0,006*	32,1 (IC non indiqués)	*p = 0,8854*

** ITK de 1re génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Une étude observationnelle, multicentrique et rétrospective française (GFPC 04-13) a cherché à évaluer la fréquence du maintien sous traitement de 1re ligne par ITK de 1re génération après progression RECIST, ainsi que son impact sur la survie. Elle a inclus 123 patients traités dans 29 centres, qui présentaient un CBNPC de stade avancé (98 % de stades IV, 99 % d'adénocarcinomes), avec mutation de l'EGFR (66 % de délétions de l'exon 19, 30 % de mutations L858R sur l'exon 21, 4 % d'autres mutation), en bon état général dans la majorité des cas (87 % de PS 0-1) et d'un âge médian de 67,7 ans (± 12,7). Les sujets inclus étaient naïfs de traitement systémique et ont reçu un traitement de 1re ligne par géfitinib ou par erlotinib dans respectivement 77 % et 23 % des cas. Les premières progressions tumorales rapportées étaient caractérisées par une augmentation du diamètre des lésions existantes (74 % des cas) et/ou par une apparition de nouvelles lésions métastatiques (60 % des cas). À l'issue de ces premiers évènements de progression, 40,6 % de l'effectif a continué le traitement de 1re ligne par ITK (groupe « maintien » ; n = 50), avec un traitement local par radiothérapie ou vertébroplastie dans 19 cas. L'autre partie de l'effectif (groupe « arrêt » ; n = 73) a reçu une 2e ligne de traitement par chimiothérapie dans 49 cas (combinée à un ITK chez 10 patients) ou des soins de supports seuls dans 14 cas. Les deux groupes ne présentaient pas de différences significatives en termes de caractéristiques cliniques, mutationnelles ou métastatiques au diagnostic, ou en termes de type de progression. En revanche, le nombre de patients symptomatiques au moment de la progression était significativement plus important dans le groupe « arrêt » que dans le groupe « maintien » (18 % *vs* 37 % ; p < 0,01). La survie sans progression mesurée entre l'initiation du traitement et la première progression RECIST ou le décès (SSP1) n'était pas significativement différente entre les deux groupes (médianes de SSP1 : 10,5 mois *vs* 9,5 mois (IC non indiqués) ; p = 0,4). Chez les 79 patients ayant présenté une seconde progression, aucune différence significative n'a été également retrouvée entre les deux groupes pour la survie sans progression mesurée entre la première et la seconde progression RECIST ou le décès (SSP2) (médianes de SSP2 : 4,1 mois *vs* 4,9 mois (IC non indiqués) ; p = 0,55). Enfin, une tendance d'amélioration de la survie globale a été observée chez les patients du groupe « maintien » par rapport aux patients du groupe « arrêt », sans significativité statistique (médianes de SG : 33 mois *vs* 21,2 mois (IC non indiqués) ; p = 0,054).

Le maintien ou l'arrêt du traitement de 1re ligne par géfitinib ou erlotinib ne constituait pas un facteur de risque de décès, en analyse univariée et en analyse multivariée[32] [AULIAC2016] **(NP4)**.

- *ITK ANTI-EGFR DE 1RE ET DE 2E GÉNÉRATION VS CHIMIOTHÉRAPIE*

Deux méta-analyses ont cherché à comparer l'efficacité et la tolérance des ITK de 1re et de 2e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec mutations de l'EGFR par rapport au standard historique de traitement par doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. À cet effet, elles ont inclus les 8 mêmes essais randomisés de phase III : 4 pour le géfitinib (IPASS, FIRST-SIGNAL, NEJ002, WJTOG 3405), 2 pour l'erlotinib (EURTAC, OPTIMAL) et 2 pour l'afatinib (LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6), pour un effectif total de 2 962 patients. Les effectifs de ces méta-analyses étaient majoritairement d'origine asiatique. Ils avaient un âge médian de 60 ans (EI : 57-64,5) et un PS 0-1 dans 77,3 % des cas. La majorité des patients présentaient un CBNPC de stade IV (75 %), avec des mutations communes de l'EGFR (77,3 %)[33]. Les principaux résultats des méta-analyses sont reportés dans le tableau 9. Ils font notamment état d'une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités en 1re ligne par afatinib, géfitinib ou erlotinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie standard. La survie globale était, quant à elle, comparable entre les deux groupes dans les deux analyses [GUETZ2016] [NORMANDO2015] **(NP2)**.

TABLEAU 9. Résultats de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG) et de tolérance dans les méta-analyses ayant comparé les ITK de 1re et de 2e génération à la chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	**N**	**SSP (Hazard Ratio)†**	**SG (Hazard Ratio)†**	**Effets indésirables les plus fréquents**
[GUETZ2016]	2 962	0,37 ($IC_{95\,\%}$: 0,29-0,49)	0,98 ($IC_{95\,\%}$: 0,87-1,10)	**Chez les patients traités par ITK (risk ratio) :** • Rash : 6,29 ($IC_{95\,\%}$: 4,05-9,77) • Diarrhées : 3,57 ($IC_{95\,\%}$: 2,15-5,75) • Stomatite : 3,57 ($IC_{95\,\%}$: 1,81-7,04) • Pathologie interstitielle pulmonaire : 6,07 ($IC_{95\,\%}$: 1,66-22,2) **Chez les patients traités par chimiothérapie (risk ratio):** • Fatigue : 0,38 ($IC_{95\,\%}$: 0,32-0,45) • Nausées/vomissements : 0,19 ($IC_{95\,\%}$: 0,11-0,32) • Thrombocytopénie : 0,18 ($IC_{95\,\%}$: 0,09-0,35) • Anémie : 0,22 ($IC_{95\,\%}$: 0,15-0,33) • Neutropénie de grades 3-4 : 0,06 ($IC_{95\,\%}$: 0,04-0,08)
[NORMANDO2015]	2 962	0,266 ($IC_{95\,\%}$: 0,20-0,35) *p < 0,0001*	0,946 ($IC_{95\,\%}$: 0,35-2,53) *p = 0,912*	**Chez les patients traités par ITK (hazard ratio):** • Rash de grade 3 : 11,79 ($IC_{95\,\%}$: 4,68-29,66) ; *p < 0,0001* • Diarrhées de grade 3 : 5,69 ($IC_{95\,\%}$: 1,69-19,60) ; *p < 0,0001*

† *Les résultats de survie sans progression et de survie globale ont été évalués chez les patients présentant une mutation de l'EGFR.*

[32] Analyse multivariée ajustée à l'âge, au sexe, au PS, à l'histologie, à la présence de métastases cérébrales, aux mutations de l'EGFR (communes *vs* non communes), au maintien ou à l'arrêt de l'ITK après progression et au nombre de sites métastatiques. Les deux facteurs significatifs de risque de décès étaient un PS > 1 (HR = 6,27 ; $IC_{95\,\%}$: 2,97-13,25 ; p = 0,0001) et un nombre de sites métastatiques > 1 (HR = 2 ;54 ; $IC_{95\,\%}$: 1,24-5,21 ; p = 0,02).

[33] Il est à noter que ce chiffre intègre la part de patients inclus dans les études IPASS et FIRST SIGNAL qui ne présentaient pas de mutations de l'EGFR.

♦ Associations contenant une thérapie ciblée anti-EGFR

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UNE CHIMIOTHÉRAPIE*

Quatre essais de phase III, dont un essai pivot, ont évalué les ITK anti-EGFR de 1re ou de 3e génération associés à une chimiothérapie par rapport aux ITK administrés en monothérapie. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 10.

L'essai **FLAURA2** avait pour objectif de comparer l'association **osimertinib/sels de platine/pemetrexed** à l'osimertinib administré en monothérapie en 1re ligne de traitement chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation commune de l'EGFR. Cet essai pivot de phase III, international et randomisé en ouvert, a été conduit sur un effectif de 557 patients randomisé 1:1 entre chaque bras de traitement. Les protocoles thérapeutiques reposaient sur la prise quotidienne d'osimertinib (80 mg), associée dans le bras expérimental à l'administration d'un doublet de pemetrexed (500 mg/m²) et de carboplatine (AUC 5 mg/ml/min) ou de cisplatine (75 mg/m²) pendant 4 cycles de 3 semaines suivis d'un traitement de maintenance par pemetrexed. Le maintien du traitement après une progression était permis en cas de bénéfice clinique, au jugement de l'investigateur. La population de l'étude était décrite en bon état général (PS 0-1, sauf un sujet dans le bras expérimental). Seuls 3 patients présentaient un CBNPC avec une histologie autre qu'adénocarcinome. Les patients du groupe osimertinib/chimiothérapie et du groupe osimertinib présentaient respectivement des âges médians de 61 ans (bornes : 26-83) et 62 ans (bornes : 30-85), une maladie au stade métastatique dans 95 % et 97 % des cas et des métastases cérébrales dans 42 % et 40 % des cas. Au total, sur les 279 patients assignés au groupe osimertinib/chimiothérapie et les 278 patients assignés au groupe osimertinib, respectivement 276 et 275 patients ont reçu au moins une dose de traitement. À la date du *cut-off*, les suivis médians étaient de 22,3 mois et de 19,3 mois dans chaque bras de l'étude. Les résultats d'efficacité ont rapporté une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités par l'association osimertinib/chimiothérapie par rapport aux patients traités par monothérapie, avec des médianes respectives de 25,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 24,7-NA) *vs* 16,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,1-21,3) (HR = 0,62 ; $IC_{95\,\%}$: 0,49-0,79 ; p < 0,001). Les taux de survie sans progression étaient de 80 % ($IC_{95\,\%}$: 74-84) *vs* 66 % à 12 mois ($IC_{95\,\%}$: 60-71) et de 57 % ($IC_{95\,\%}$: 50-63) *vs* 41 % ($IC_{95\,\%}$: 35-47) à 24 mois Les taux de réponse objective étaient de 83 % ($IC_{95\,\%}$: 78-87) *vs* 76 % ($IC_{95\,\%}$: 70-80) et les durées médianes de réponse étaient de 24,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,9-27,8) *vs* 15,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,7-19,4). La maturité des données de survie globale n'était pas encore atteinte dans les premiers résultats publiés de l'étude, avec des taux de survie de 89 % *vs* 92 % à 12 mois et de 79 % *vs* 73 % à 24 mois (IC non indiqués). [PLANCHARD2023] **(NP1)**. Les données les plus récemment publiées ont rapporté les résultats de survie globale de l'étude, à l'issue d'un suivi médian de 42,6 mois (bornes : 0,1-60,4) et de 35,7 mois (bornes : 0,1-60,1) dans chacun des bras de traitement. Dans le bras expérimental, 28 % des patients recevaient toujours l'osimertinib (durée d'exposition médiane : 30,5 mois) et 4 % recevaient toujours le traitement de maintenance par pemetrexed ; la durée de la chimiothérapie était de 4 cycles en médiane lors de l'induction (bornes : 1-6) (76 % ayant complété les 4 cycles prévus dans le protocole de l'étude), puis 11 cycles en médiane lors de la maintenance (bornes : 1-67). Dans le bras comparateur, 18 % des patients étaient toujours sous osimertinib (durée d'exposition médiane : 21,2 mois). L'association osimertinib/chimiothérapie a montré une amélioration significative de la survie globale par rapport à l'osimertinib administré en monothérapie, avec des médianes respectives de 47,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 41,0-NA) *vs* 37,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 33,2-43,2) (HR = 0,77 ; $IC_{95\,\%}$: 0,61-0,96 ; p = 0,02). Les taux de survie globale à 36 mois étaient de 63 % ($IC_{95\,\%}$: 57-69) *vs* 51 % ($IC_{95\,\%}$: 45-57). Il est à noter qu'un croisement des courbes de Kaplan-Meier a été observé la première année du traitement : leur séparation en faveur de la combinaison est survenue vers 16 mois et a ensuite été maintenue jusqu'au *cut-off* **(NP1)**. Les résultats en survie globale étaient similaires quelle que soit la mutation de l'EGFR dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée (HR = 0,76 ($IC_{95\,\%}$: 0,56-1,02) en cas de délétion de l'exon 19 (n = 341) ; HR = 0,76 ($IC_{95\,\%}$: 0,55-1,07) en cas de mutation L858R (n = 203)) **(NP2)**. L'analyse de tolérance, conduite sur l'effectif de 551 patients ayant reçu au moins une dose de traitement[34], rapporte des incidences d'effets indésirables de tous grades et de grade ≥ 3, liés aux traitements ou non, de 100 % et 70 % dans le groupe osimertinib/chimiothérapie et de 98 % et 34 % dans le groupe osimertinib. Les profils de tolérance rapportés étaient décrits comme cohérents avec les profils connus pour l'osimertinib et pour les doublets associant sels de platine et pemetrexed.

[34] Il est à noter qu'un patient randomisé dans le bras osimertinib/chimiothérapie n'a, au final, pas reçu de chimiothérapie et a été inclus dans le groupe osimertinib pour cette analyse de tolérance.

Les toxicités de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportées chez les patients traités par l'association osimertinib/chimiothérapie étaient l'anémie (20 %), la neutropénie (11 %), la baisse de la quantité de neutrophiles (9 %), la baisse du taux de plaquettes (7 %) et la thrombocytopénie (6 %). Aucune toxicité de grade ≥ 3 n'a été rapporté chez plus de 5 % des patients traités par osimertinib en monothérapie. La fréquence de survenue de pathologies interstitielles pulmonaires était similaire entre les deux groupes (2 % *vs* 2 %). Des interruptions de traitement liés à la survenue de toxicités ont été rapportées chez respectivement 12 % et 7 % des effectifs **(NP1)** [JÄNNE2026].

Une analyse post-hoc de pharmacocinétique a récemment rapporté une association entre le nombre de cycles de pemetrexed réalisés en maintenance et la survie sans progression des patients traités par l'association osimertinib/chimiothérapie dans l'étude FLAURA2. À 24 mois, le nombre de patients pour lesquels une récidive ou un décès ont été rapportés était de 31 sur 61 (50,8 %) dans le sous-groupe ayant reçu 35 cycles de pemetrexed en médiane, tandis qu'il était respectivement de 14 sur 58 (24,1 %), de 16 sur 63 (25,4 %) et de 14 sur 62 (22,6 %) dans les sous-groupes ayant reçu 22 cycles, 8 cycles et 3 cycles de pemetrexed en médiane. Cette observation doit toutefois être interprétée avec prudence en raison d'un possible biais du survivant [YANG2025-1] **(NP4)**.

Il est à noter que l'essai **AENEAS2**, mené exclusivement en Chine, a également évalué un ITK de 3^{e} génération en association à une chimiothérapie en comparant en phase III la combinaison **aumolertinib/sels de platine/pemetrexed** à l'aumolertinib seul chez 624 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutations communes de l'EGFR. Il n'est disponible que sous forme d'abstract à la date de validation de cette expertise.

L'association **géfitinib/carboplatine/pemetrexed** a été évaluée par rapport au traitement par géfitinib seul dans 2 essais cliniques de phase III menés en Asie. Le premier, **NEJ009**, est un essai multicentrique japonais ayant randomisé en ouvert 345 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé avec mutation de l'EGFR entre un bras de traitement par géfitinib (250 mg/jour) administré en association à un doublet de chimiothérapie carboplatine (AUC 5 mg/ml/min)/pemetrexed (500 mg/m²) et un bras contrôle par géfitinib administré en monothérapie. La chimiothérapie était administrée dans le bras expérimental par cycles de 3 semaines, avec un maximum de 6 cycles, et suivie d'une maintenance par pemetrexed. La population de l'étude était âgée de moins de 65 ans en médiane et était décrite en bon état général (PS 0-1). Les effectifs inclus dans chacun des bras présentaient le plus souvent une maladie diagnostiquée au stade IV (81,8 % et 79,7 %) ou en récidive métastatique post-opératoire (14,7 % et 17,4 %), ainsi que des métastases cérébrales dans respectivement 29,4 % et 22,1 % des cas. Au total, seuls 18 sujets présentaient une mutation non commune de l'EGFR. Dans les premières données publiées de l'étude, la durée médiane de traitement par géfitinib était plus longue dans le bras expérimental (22,4 mois (bornes : 0,5-59,8)) que dans le bras contrôle (11,6 mois (bornes : 1,0-70,8 mois)). La durée médiane de maintenance par pemetrexed était quant à elle de 11,9 mois (bornes : 0-57,9). À l'issue d'un suivi médian de 45 mois, la médiane de survie sans progression était significativement augmentée chez les patients traités par l'association géfitinib/chimiothérapie (20,93 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,94-24,20)) par rapport aux patients traités par géfitinib seul (11,17 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,97-13,40)) (HR = 0,49 ; $IC_{95\,\%}$: 0,39-0,62 ; p < 0,001). Les taux de réponse objective étaient respectivement de 84 % ($IC_{95\,\%}$: 79-90) *vs* 67 % ($IC_{95\,\%}$: 60-74). Une amélioration a également été observée en survie globale, avec des médianes respectives de 50,90 mois ($IC_{95\,\%}$: 41,77-62,50) *vs* 38,80 mois ($IC_{95\,\%}$: 31,10-47,33) (HR = 0,72 ; $IC_{95\,\%}$: 0,55-0,95 ; p = 0,021) [HOSOMI2020] **(NP1)**. Néanmoins, cette augmentation de la survie globale n'était plus statistiquement significative dans les données de NEJ009 les plus récemment publiées, à l'issue d'un suivi médian de 84 mois (médianes de SG : 49,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 41,8-56,7) *vs* 38,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 31,1-47,1) ; HR = 0,82 ; $IC_{95\,\%}$: 0,64-1,06 ; p = 0,127). L'analyse de tolérance a rapporté un taux de survenue d'effets indésirables liés aux traitements deux fois moins important dans le groupe géfitinib que dans le groupe géfitinib/chimiothérapie (31,0 % *vs* 66,5 % ; OR = 0,23 ; $IC_{95\,\%}$: 0,15-0,36 ; p < 0,001) [MIYAUCHI2022] **(NP1)**.

Le second essai est celui de Noronha *et al.*, une étude randomisée de phase III, monocentrique et menée au Tata Memorial Center à Mumbaï, dont l'objectif était de comparer l'association **géfitinib/carboplatine/pemetrexed** au géfitinib seul en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec mutation de l'EGFR. Elle a inclus 350 patients d'un âge médian de 55 ans et présentant un score ECOG compris entre 0 et 2 (21 % avec PS 2). Les parts de CBNPC de stade IV et d'adénocarcinomes représentés dans la population de l'étude étaient

respectivement de 97,7 % et 97,1 %, avec 18 % de patients présentant des métastases cérébrales. Quatorze patients avaient une mutation non commune de l'EGFR. La posologie des traitements de chimiothérapie était similaire à celle de l'étude NEJ009, à l'exception du nombre de cycles prévu pour l'induction (4 au lieu de 6). À l'issue d'un suivi médian de 17 mois (bornes : 7-30), la médiane estimée de survie sans progression était significativement plus longue dans le groupe géfitinib/chimiothérapie que dans le groupe géfitinib (16 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,5-18,5) *vs* 8 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,0-9,0) ; HR = 0,51 ; $IC_{95\,\%}$: 0,39-0,66 ; p < 0,001). Le taux de réponse objective était également amélioré (75,3 % ($IC_{95\,\%}$: 68,3-81,1) *vs* 62,5 % ($IC_{95\,\%}$: 55,1-69,3) ; p = 0,01). Les données de survie globale étaient encore immatures, avec une médiane non atteinte dans le groupe géfitinib/chimiothérapie (*vs* 17 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,5-20,5) dans le groupe contrôle) (HR = 0,45 ; $IC_{95\,\%}$: 0,31-0,65 ; p < 0,001). Une plus grande incidence d'effets indésirables de grade ≥ 3, liés aux traitements ou non, a été rapportée chez les patients traités par l'association par rapport aux patients traités par monothérapie (75 % *vs* 49,4 % ; p < 0,001). La plus grande toxicité observée dans le bras expérimental était liée aux effets imputables à la chimiothérapie (myélosuppression, néphrotoxicité, hypokaliémie) [NORONHA2020] **(NP2)**. Les données les plus récentes disponibles pour cette étude ont confirmé les résultats d'efficacité à 5 ans. La survie globale était significativement augmentée chez les patients du groupe géfitinib/chimiothérapie par rapport aux patients du groupe contrôle, avec des médianes respectives de 27,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 24,8-30,8) *vs* 17,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,3-21,5) et des taux de survie à 5 ans de 13,04 % ($IC_{95\,\%}$: 8,27-18,9) *vs* 4,42 % ($IC_{95\,\%}$: 1,98-8,39) (HR = 0,58 ; $IC_{95\,\%}$: 0,46-0,72 ; p < 0,001). L'amélioration de la survie sans progression était également maintenue (HR = 0,53 ; $IC_{95\,\%}$: 0,42-0,65 ; p < 0,001), avec des taux de SSP à 5 ans de 6,67 % ($IC_{95\,\%}$: 3,54-11,15) *vs* 1,71 % ($IC_{95\,\%}$: 0,47-4,54) [NORONHA2024] **(NP2)**.

Enfin, une étude de phase III chinoise, multicentrique et randomisée a évalué l'association **icotinib/carboplatine/pemetrexed** par rapport à l'icotinib seul chez 179 patients naïfs de traitement présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation commune de l'EGFR. La population de l'étude était composée de sujets majoritairement en bon état général (92,1 % de PS 0-1), avec une maladie métastatique au diagnostic (78,2 %). La posologie des traitements de chimiothérapie était similaire à celle de l'étude NEJ009. La durée de suivi la plus courte était de 17 mois et la durée la plus longue était de 53 mois (durée médiane non indiquée). La survie sans progression était améliorée de manière significative chez les patients traités par l'association icotinib/chimiothérapie par rapport aux patients traités par icotinib en monothérapie (médianes de SSP : 16,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,9-18,1) *vs* 10,0 ($IC_{95\,\%}$: 8,7-11,3) ; HR = 0,59 ; $IC_{95\,\%}$: 8,7-11,3 ; p = 0,003), tout comme le taux de réponse objective (ORR : 77,8 % *vs* 64,0 % (IC non indiqués) ; p = 0,043), tandis qu'aucune différence significative n'a été observée en survie globale (médianes de SG : 36,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 31,7-40,3) *vs* 34,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,1-38,9) ; HR = 0,81 ; $IC_{95\,\%}$: 0,54-1,22 ; p = 0,309). Les effets indésirables de grades 3-4 incluaient la leucopénie (12,2 %), l'augmentation des ALAT et des ASAT (12,2 %), la nausée (4,4 %), le rash (3,3 %), la diarrhée (2,2 %) et la fatigue (1,1 %) dans le groupe icotinib/chimiothérapie et le rash (3,5 %), l'augmentation des ALAT et des ASAT (3,5 %) et la diarrhée (1,2 %) dans le groupe contrôle [XU2019] **(NP1)**.

TABLEAU 10. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/chimiothérapie *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)†	SSP (Hazard Ratio)†	SG médiane (mois)†	SG (Hazard Ratio)†
FLAURA2 [PLANCHARD2023] [JÄNNE2026]	Osimertinib + sels de platine + pemetrexed*	279	25,5 ($IC_{95\,\%}$: 24,7-NA)	0,62 ($IC_{95\,\%}$: 0,49-0,79)	47,5 ($IC_{95\,\%}$: 41,0-NA)	0,77 ($IC_{95\,\%}$: 0,61-0,96)
	Osimertinib	278	16,7 ($IC_{95\,\%}$: 14,1-21,3)	*p < 0,001*	37,6 ($IC_{95\,\%}$: 33,2-43,2)	*p = 0,02*

NEJ009 [HOSOMI2020] [MIYAUCHI2022]‡	Géfitinib + carboplatine + pemetrexed	173	20,93 ($IC_{95\ \%}$: 17,94-24,20)	0,49 ($IC_{95\ \%}$: 0,39-0,62)	49,0 ($IC_{95\ \%}$: 41,8-56,7)	0,82 ($IC_{95\ \%}$: 0,64-1,06)
	Géfitinib	172	11,17 ($IC_{95\ \%}$: 8,97-13,40)	*p < 0,001*	38,5 ($IC_{95\ \%}$: 31,1-47,1)	*p = 0,127*
[NORONHA2024]‡	Géfitinib + carboplatine + pemetrexed	174	Non rapportée	0,53 ($IC_{95\ \%}$: 0,42-0,65)	27,5 ($IC_{95\ \%}$: 24,8-30,8)	0,58 ($IC_{95\ \%}$: 0,46-0,72)
	Géfitinib	176	Non rapportée	*p < 0,001*	17,6 ($IC_{95\ \%}$: 15,3-21,5)	*p < 0,001*
[XU2019]‡	Icotinib + carboplatine + pemetrexed	90	16,0 ($IC_{95\ \%}$: 13,9-18,1)	0,59 ($IC_{95\ \%}$: 8,7-11,3)	36,0 ($IC_{95\ \%}$: 31,7-40,3)	0,81 ($IC_{95\ \%}$: 0,54-1,22)
	Icotinib	89	10,0 ($IC_{95\ \%}$: 8,7-11,3)	*p = 0,003*	34,0 ($IC_{95\ \%}$: 29,1-38,9)	*p = 0,309*

** Associations ITK/chimiothérapie bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

† *Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Une méta-analyse d'essais randomisés de phase III a récemment cherché à comparer l'efficacité et la tolérance des ITK associés à la chimiothérapie à celle des ITK administrés en monothérapie en 1re ligne de traitement des CBNPC de stade avancé avec mutations de l'EGFR. Elle a inclus un total de 1 413 patients, issus de 4 essais randomisés de phase III (FLAURA2 pour l'osimertinib, NEJ009, GAP-BRAIN et Noronha *et al*. pour le géfitinib). L'effectif de l'étude présentait un âge médian de 59,8 ans, avec 95 % de PS 0-1, 98 % d'adénocarcinomes, 38 % de métastases cérébrales au diagnostic et respectivement 58 % et 38 % de mutations de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou L858R sur l'exon 21. Le recours à une association ITK/chimiothérapie était associé à une survie sans progression significativement améliorée par rapport au traitement par ITK en monothérapie (HR = 0,52 ; $IC_{95\ \%}$: 0,45-0,59 ; p < 0,00001 ; I^2 = 37 %) **(NP2)**, notamment chez les patients présentant des métastases cérébrales dans l'analyse en sous-groupes exploratoire (HR = 0,41 ; $IC_{95\ \%}$: 0,33-0,51 ; p < 0,00001 ; I^2 = 3 %) **(NP4)**. Il était également associé à une amélioration significative du taux de réponse objective (HR = 1,93 ; $IC_{95\ \%}$: 1,50-2,47 ; p < 0,00001). Un bénéfice significatif des combinaisons ITK/chimiothérapie était observé en survie globale (HR = 0,69 ; $IC_{95\ \%}$: 0,52-0,93 ; p = 0,01), ce dernier étant cependant corrélé aux résultats observés pour l'association géfitinib/chimiothérapie (HR = 0,63 ; $IC_{95\ \%}$: 0,44-0,91 ; p = 0,01) en raison de l'immaturité des données de survie globale dans l'étude FLAURA2 pour l'association osimertinib/chimiothérapie (HR = 0,90 ; $IC_{95\ \%}$: 0,65-1,25 ; p = 0,53 ; I^2 = 49 %). L'analyse de tolérance a rapporté des effets indésirables de grade ≥ 3 jusqu'à 5 fois plus fréquent chez les patients traités par une association plutôt que par monothérapie **(NP2)** [LANDRE2024].

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN ANTICORPS BISPÉCIFIQUE*

Un essai pivot de phase III a évalué un ITK anti-EGFR associé à un anticorps bispécifique par rapport au même ITK administré en monothérapie. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 11.

MARIPOSA est un essai pivot international de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de **l'amivantamab** (anticorps bispécifique anti-EGFR-anti-MET) administré **en association au lazertinib** (ITK de 3e génération) par rapport à l'osimertinib en 1re ligne de traitement du CBNPC au stade localement avancé ou métastatique avec mutations communes de l'EGFR. Il a été mené sur un effectif de 1 074 patients randomisés 2:2:1 en 3 bras de traitement : - un bras de traitement amivantamab/lazertinib (randomisation en ouvert, n = 429), un bras contrôle osimertinib (randomisation en double aveugle, n = 429) et un bras contrôle lazertinib (randomisation en double aveugle, n = 216). La comparaison entre le groupe amivantamab/lazertinib et

le groupe lazertinib, qui avait pour objectif de démontrer la contribution de l'amivantamab dans l'association[35], était exploratoire et ses résultats n'ont pas été rapportés en analyse principale. L'amivantamab était administré à une dose de 1 050 mg (ou 1 400 mg pour les sujets ≥ 80 kg)[36], 1 fois par semaine pendant 4 semaines (cycle 1), puis toutes les 2 semaines (cycle 2). Le lazertinib et l'osimertinib étaient administrés quotidiennement à des doses respectives de 240 mg/jour et 80 mg/jour. La population de l'étude était décrite en bon état général (PS 0-1), avec un âge médian de 64 ans dans le groupe amivantamab/lazertinib et de 63 ans dans le groupe osimertinib. La majorité des patients présentait un adénocarcinome bronchique (97 %), dont la représentation des stades métastatiques n'était pas précisée. La proportion de sujets présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou stables à l'inclusion était de 40 %. À l'issue d'un suivi médian de 22,0 mois, les durées médianes de traitement par l'association amivantamab/lazertinib et par osimertinib étaient respectivement de 18,5 mois (bornes : 0,2-31,4) et 18,0 mois (bornes 0,2-32,7), avec des proportions de patients recevant toujours leur traitement de 55 % et 50 %. La survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par l'association amivantamab/lazertinib par rapport aux patients traités par osimertinib, avec des médianes respectives de 23,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 19,1-27,7) *vs* 16,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,8-18,5) (HR = 0,70 ; $IC_{95\,\%}$: 0,58-0,85 ; p < 0,001). Les taux estimés de survie sans progression à 12 mois, 18 mois et 24 mois étaient respectivement de 73 % ($IC_{95\,\%}$: 69-77), 60 % ($IC_{95\,\%}$: 55-64) et 48 % ($IC_{95\,\%}$: 42-54) dans le bras amivantamab/lazertinib et de 65 % ($IC_{95\,\%}$: 60-69), 48 % ($IC_{95\,\%}$: 43-53) et 34 % ($IC_{95\,\%}$: 28-39) dans le bras osimertinib. À la date de l'analyse intermédiaire pour la survie globale, les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes (HR = 0,80 ; $IC_{95\,\%}$: 0,61-1,05 ; p non précisé). Les taux de réponse objective étaient similaires entre les deux bras de traitement (ORR : 86 % ($IC_{95\,\%}$: 83-89) *vs* 85 % ($IC_{95\,\%}$: 81-88) ; OR : 1,15 ; $IC_{95\,\%}$: 0,78-1,70) et les durées de réponse médianes étaient respectivement de 25,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,1-NA) *vs* 16,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,8-18,5). Les données de tolérance rapportaient une incidence augmentée d'effets indésirables liés aux traitements dans le groupe amivantamab/lazertinib par rapport au groupe osimertinib (98 % *vs* 88 %), en particulier pour les effets de grade ≥ 3 (60 % *vs* 14 %) et les effets ayant conduit à un arrêt du traitement (10 % *vs* 3 %). Cette majoration de la toxicité est attribuée aux réactions liées à l'injection de l'amivantamab (63 % *vs* 0 %) et à l'inhibition de l'EGFR et de MET induite par la combinaison (toxicités les plus fréquemment retrouvées : paronychies : 68 % *vs* 27 % ; rash : 61 % *vs* 28 % ; hypoalbuminémie : 39 % *vs* 3 % ; dermatites acnéiformes : 29 % *vs* 13 % ; stomatites : 28 % *vs* 18 % ; augmentation des ALAT : 29 % *vs* 9 % ; œdème périphérique : 27 % *vs* 2 %). Des évènements thrombo-emboliques veineux ont été observés chez 37 % des patients traités par l'association *vs* 9 % des patients traités par osimertinib, parmi lesquels respectivement 62 % et 33 % sont survenus au cours des 4 premiers mois de traitement [CHO2024] **(NP1)**.

Les données les plus récemment publiées pour MARIPOSA rapportent les résultats de l'étude à 3 ans. À l'issue d'un suivi médian de 37,8 mois (bornes : 0,0-48,1), les durées médianes de traitement par l'association amivantamab/lazertinib et par osimertinib étaient respectivement de 27,0 mois (bornes : 0,2-47,2) et 22,4 mois (bornes 0,2-48,5), avec des proportions de patients recevant toujours leur traitement de 38 % et 28 %. Les patients ayant reçu l'association amivantamab/lazertinib présentaient une survie globale significativement augmentée par rapport à celle des patients traités par osimertinib, avec une médiane non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 42,9-NA) *vs* une médiane de 36,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 33,4-41,0) (HR = 0,75 ; $IC_{95\,\%}$: 0,61-0,92 ; p = 0,005). Si un léger excès de mortalité à court terme, pendant la première année de traitement et avant un croisement des courbes, est à souligner dans le bras amivantamab/chimiothérapie, les taux de survie à 12 mois, 24 mois et 36 mois étaient de 90 % ($IC_{95\,\%}$: 86-92), 75 % ($IC_{95\,\%}$: 71-79) et 60 % ($IC_{95\,\%}$: 55-64) dans le bras expérimental *vs* 88 % ($IC_{95\,\%}$: 84-91), 70 % ($IC_{95\,\%}$: 65-74) et 51 % ($IC_{95\,\%}$: 46-55) dans le bras contrôle. **(NP1)**. L'analyse en sous-groupes pré-spécifiée rapporte une amélioration de la survie globale significative en cas de délétion de l'exon 19 (HR = 0,66 ; $IC_{95\,\%}$: 0,50-0,86 ; n = 514) et non significative en cas de mutation L858R sur l'exon 21 (HR = 0,90 ; $IC_{95\,\%}$: 0,67-1,21 ; n = 343) **(NP2)**. Le profil de tolérance de l'association était cohérent avec celui rapporté précédemment, avec notamment une incidence d'effets indésirables de grade ≥ 3 de 80 % (*vs* 52 % dans le groupe osimertinib) et d'évènements thromboemboliques veineux[37] de 40 % (*vs* 11 %) **(NP1)** [YANG2025-2].

[35] Comparaison de l'association amivantamab/lazertinib *vs* lazertinib : pour la survie sans progression HR = 0,72 ($IC_{95\,\%}$: 0,57-0,90), pour la survie globale HR = 0,82 ($IC_{95\,\%}$: 0,59-1,14) et pour le taux de réponse objective OR = 1,31 ($IC_{95\,\%}$: 0,83-2,06).

[36] Lors de la première administration du traitement, 350 mg étaient administrés à J1 du cycle 1, suivis du reste de dose à J2.

[37] Ces évènements regroupent, entre-autres, les cas d'embolismes pulmonaires, de thromboses veineuses profondes et de phlébites.

TABLEAU 11. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR en association avec un anticorps bispécifique en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)†	SSP (Hazard Ratio)†	SG médiane (mois)†	SG (Hazard Ratio)†
MARIPOSA [CHO2024] [YANG2025-2]	Amivantamab + lazertinib*	429	23,7 ($IC_{95\,\%}$: 19,1-27,7)	0,70 ($IC_{95\,\%}$: 0,58-0,85)	Non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 42,9-NA)	0,875 ($IC_{95\,\%}$: 0,61-0,92)
	Osimertinib	429	16,6 ($IC_{95\,\%}$: 14,8-18,5)	*p < 0,001*	36,7 ($IC_{95\,\%}$: 33,4-41,0)	*p = 0,005*

* *Associations ITK/anticorps bispécifiques bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

† *Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.*

Une analyse secondaire de MARIPOSA, réalisée sur des sous-groupes non pré-spécifiés, a cherché à évaluer l'efficacité de l'association amivantamab/lazertinib chez les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic : co-mutation TP53, ADN tumoral circulant (ADNtc) détectable au diagnostic, métastases hépatiques et/ou absence de clairance de l'ADNtc au premier jour du 3e cycle de traitement (C3J1). La présence d'un ou plusieurs de ces facteurs a été retrouvée chez 89 % des patients (n = 568) dont le taux d'ADNtc était évaluable par NGS (séquençage de nouvelle génération) dans la population de l'étude (n = 636/1 074). Dans cet effectif, la survie sans progression était significativement améliorée chez les sujets traités par amivantamab/lazertinib (n = 280) par rapport à ceux traités par osimertinib (n = 288), avec des médianes respectives de 20,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 18,2-24,0) *vs* 15,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,0-16,8) (HR = 0,72 ; $IC_{95\,\%}$: 0,58-0,90 ; p = 0,004). Une amélioration significative était également retrouvée dans chaque sous-groupe à haut risque : - chez les patients présentant de l'ADNtc détectable au diagnostic par NGS (HR = 0,71 ; $IC_{95\,\%}$: 0,57-0,89 ; p = 0,003) ; - chez les patients présentant une co-mutation TP53 (HR = 0,71 ; $IC_{95\,\%}$: 0,57-0,89 ; p = 0,003) ; - chez les patients présentant un ADNtc muté EGFR détectable au diagnostic par PCR digitale (ddPCR) (HR = 0,68 ; $IC_{95\,\%}$: 0,53-0,86 ; p = 0,002) ; - chez les patients avec une absence de clairance d'ADNtc à C3J1 (HR = 0,49 ; $IC_{95\,\%}$: 0,27-0,87 ; p = 0,015) ; - et chez les patients avec des métastases hépatiques à l'inclusion (HR = 0,58 ; $IC_{95\,\%}$: 0,37-0,91 ; p = 0,017). Les médianes de survie sans progression et les rapports de risque instantané pour chaque sous-groupe sont rapportés dans le tableau 12 [FELIP2024] **(NP4)**.

TABLEAU 12. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les sous-groupes de patients avec ou sans facteurs de mauvais pronostic dans l'étude MARIPOSA [FELIP2024] (NP4).

Sous-groupes	n	Amivantamab + lazertinib SSP médiane (mois)	Osimertinib SSP médiane (mois)	Hazard Ratio	p
ADNtc détectable au diagnostic par NGS	540	20,3 ($IC_{95\,\%}$: 18,2-23,9)	14,8 ($IC_{95\,\%}$: 12,9-16,6)	0,71 ($IC_{95\,\%}$: 0,57-0,89)	*0,003*
Co-mutation TP53	293	18,2 ($IC_{95\,\%}$: 15,3-22,1)	12,9 ($IC_{95\,\%}$: 11,1-14,7)	0,65 ($IC_{95\,\%}$: 0,48-0,87)	*0,003*
TP53 *wild-type*	247	22,1 ($IC_{95\,\%}$: 18,5-NA)	19,9 ($IC_{95\,\%}$: 14,8-23,9)	0,75 ($IC_{95\,\%}$: 0,52-1,07)	*0,114*
ADNtc muté EGFR détectable au diagnostic par ddPCR	471	20,3 ($IC_{95\,\%}$: 16,6-24,0)	14,8 ($IC_{95\,\%}$: 12,9-16,5)	0,68 ($IC_{95\,\%}$: 0,53-0,86)	*0,002*
Non éliminé à C3J1	61	16,5 ($IC_{95\,\%}$: 9,3-18,4)	9,1 ($IC_{95\,\%}$: 5,5-11,1)	0,49 ($IC_{95\,\%}$: 0,27-0,87)	*0,015*
Éliminé à C3J1	343	24,0 ($IC_{95\,\%}$: 20,2-NA)	16,5 ($IC_{95\,\%}$: 14,9-19,9)	0,64 ($IC_{95\,\%}$: 0,48-0,87)	*0,004*

Métastases hépatiques à l'inclusion					
Présence	136	18,2 ($IC_{95\,\%}$: 13,1-NA)	11,0 ($IC_{95\,\%}$: 7,4-12,8)	0,58 ($IC_{95\,\%}$: 0,37-0,91)	*0,017*
Absence	722	24,0 ($IC_{95\,\%}$: 20,3-NA)	18,3 ($IC_{95\,\%}$: 16,5-20,1)	0,74 ($IC_{95\,\%}$: 0,60-0,91)	*0,004*

C3J1 : cycle 3, jour 1 • ddPCR : PCR digitale • NGS : séquençage nouvelle génération

Il est à noter que la prévention des toxicités associées à l'association amivantamab/lazertinib a fait l'objet de deux études internationales de phase II : COCOON et SKIPPirr.

L'essai comparatif et randomisé **COCOON** avait pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une prophylaxie par traitement dermatologique renforcé sur la réduction des toxicités dermatologiques secondaires au traitement par amivantanab/lazertinib. À cet effet, 199 patients présentant un CBNPC de stade avancé et traités par cette association en 1re ligne ont été randomisés entre un bras de traitement par un protocole de prophylaxie dermatologique « COCOON » (n = 99) et un bras de traitement par un protocole de prise en charge standard (n = 100), chaque protocole étant entamé le jour de la première administration du traitement anticancéreux. La totalité de la population de l'étude pouvait bénéficier d'un traitement proposé par leur centre de soins en cas de survenue d'une toxicité dermatologique et avait reçu des recommandations similaires de soins dermatologiques incluant : la limitation de l'exposition solaire, des mesures de protection solaire (application de topiques SPF ≥ 30 et port de vêtements couvrants, chapeaux et lunettes) et la limitation du recours à des topiques contenant de l'alcool. Les patients inclus dans le bras COCOON ont reçu quotidiennement une antibiothérapie prophylactique (doxycycline ou minocycline 100 mg (par voie orale), 2 fois par jour, pendant les 12 premières semaines de traitement, suivie à partir de la 13e semaine de traitement par l'application de clindamycine 1% (solution pour application cutanée), sur le cuir chevelu une fois par jour au moment du coucher, un protocole d'asepsie des ongles des mains et des pieds par chlorhexidine 4 % (une fois par jour) et l'application d'une crème hydratante à base de céramides pendant toute la durée de l'étude. Les patients inclus dans le bras comparateur étaient pris en charge selon les pratiques cliniques de leur centre de soins et, de fait, ne bénéficiaient pas d'un traitement prophylactique standardisé. Le suivi médian de l'étude était de 7,1 mois, avec 74 % des patients toujours sous traitement au moment du *cut-off* et des durées médianes respectives de traitement par amivantamab/lazertinib de 6,8 mois (bornes : 0,3-11,6)/7,0 mois (bornes : 0,3-11,9) dans le bras COCOON et de 6,0 mois (bornes : 0,1-10,7)/6,4 mois (bornes 0,3-11,3) dans le bras comparateur. Au total, 28 % des patients inclus dans le bras comparateur ont reçu un protocole de prophylaxie dermatologique – reposant principalement sur l'application de crèmes hydratantes et solaires, et avec un nombre très limité de recours à l'antibiothérapie par voie oral topique. L'essai était positif sur son critère d'efficacité principal, avec une incidence de toxicités dermatologiques de grade ≥ 2 rapportées au cours des 12 premières semaines de traitement par amivantamab/lazertinib[38] significativement plus faible dans le bras COCOON que dans le bras comparateur (42 % *vs* 75 % ; OR = 0,24 ; $IC_{95\,\%}$: 0,13-0,45 ; p < 0,0001). Le recours au protocole de prophylaxie dermatologique COCOON était également associé à une réduction significative de l'incidence de réactions de grade ≥ 2 au niveau du cuir chevelu (10 % *vs* 26 % ; OR = 0,32 ; $IC_{95\,\%}$: 0,15-0,71 ; p = 0,005), du visage (15 % *vs* 48 % ; OR = 0,19 ; $IC_{95\,\%}$: 0,10-0,38 ; p < 0,0001) et du corps (20 % *vs* 44 % ; OR = 0,32 ; $IC_{95\,\%}$: 0,17-0,61). Les taux de survenue de paronychies étaient, quant à eux, comparables entre les deux bras de traitement (21 % *vs* 23 % ; OR = 0,90 ; $IC_{95\,\%}$: 0,46-1,76 ; p = 0,7613). Aucun effet cutané de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Le bénéfice de la prophylaxie dermatologique systématique était maintenu à 6 mois, avec un pourcentage de survenue de toxicités cutanées de grade ≥ 2 (cuir chevelu, visage et corps inclus, paronychies exclues) significativement plus faible dans le bras COCOON que dans le bras comparateur (41 % (n = 33/80) *vs* 76 % (n = 59/78) ; p < 0,0001). Les temps médians avant la première occurrence d'une toxicité dermatologique de grade ≥ 2 étaient respectivement de 3,5 mois *vs* 1,0 mois. Les pourcentages de patients ayant reçu un traitement visant à gérer la toxicité étaient de 84 % *vs* 98 % [CHO2025] **(NP2)**.

[38] Le seuil de 12 semaines a été sélectionné sur la base des données de tolérance de l'essai MARIPOSA, qui ont rapporté que la majorité des réactions dermatologiques étaient survenues au cours des 4 premiers mois de traitement systémique.

SKYPirr est une étude prospective internationale multi-cohortes et non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'interêt des approches prophylactiques pour la réduction des réactions liées à l'injection de l'amivantamab. Elle a inclus une population totale de 68 patients présentant un CBNPC de stade avancé, en progression suite à une précédente ligne de traitement par osimertinib/sels de platine/pemetrexed (les patients ayant reçu une ou plusieurs lignes de traitement par ITK de 1re ou de 2e génération avant l'association pouvaient être inclus dans l'étude). Les patients, tous traités par l'association amivantamab/lazertinib à la posologie de l'étude MARIPOSA, présentaient un âge médian de 63,5 ans et avaient précédemment reçu 3 lignes de traitement systémique en médiane (bornes : 2-9). Ils ont été répartis en 4 cohortes correspondant à différents procoles prophylactiques[39] et suivant un plan d'étude en deux étapes de Simon. Seule la cohorte « dexaméthasone 8 mg » (2 fois/jour administré par voie orale à C1J-2, C1J-1 et le matin de C1-J1, 5 doses au total) a fait l'objet d'une cohorte d'expansion (n = 41[40]). Dans les 24 heures suivant la première administration de l'amivantamab (C1J1), 22,5 % des patients ayant reçu une prophylaxie par dexaméthasone 8 mg (n = 9/40) ont rapporté une réaction liée à l'injection, toutes de grade 1 ou 2. Les auteurs mettent ces résultats en regard des données de l'essai de phase I CHRYSALIS[41], qui rapportaient un taux de survenue de réactions liées à l'injection de 67,4 % (dont 2,1 % de grade ≥ 3). Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient la nausée (8 %), la dyspnée (5 %) et l'hypotension (5 %) [SPIRA2025] **(NP3)**.

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN ANTI-VEGF*

Un essai pivot de phase III et 2 essais de phase II ont évalué les ITK anti-EGFR de 1re ou de 3e génération en association avec le ramucirumab par rapport aux ITK administrés en monothérapie. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 13.

RELAY est un essai pivot international de phase III, randomisé en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du **ramucirumab administré en association avec l'erlotinib** par rapport à l'erlotinib administré avec un placebo chez 449 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation commune de l'EGFR. La population de l'étude était composée de patients présentant un PS 0-1, diagnostiqués au stade métastatique dans la majorité des cas (85,5 %). L'âge médian de l'effectif était de 65 ans dans le bras expérimental et de 64 ans dans le bras comparateur. Les patients avec des métastases cérébrales étaient exclus de l'étude. Les patients ont été randomisés 1:1 entre les deux bras de traitement et recevaient une dose quotidienne d'erlotinib (150 mg/jour) associée à une administration intraveineuse de ramucirumab (10 mg/kg) ou de placebo une fois toutes les 2 semaines. À l'issue d'un suivi médian de 20,7 mois (EI : 15,8-27,2), les patients traités par l'association ramucirumab/erlotinib présentaient une survie sans progression significativement supérieure à celle des patients traités par placebo/erlotinib, avec des médianes respectives de 19,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,4-21,6) *vs* 12,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,0-13,5) (HR = 0,59 ; $IC_{95\,\%}$: 0,46-0,76 ; p < 0,0001) **(NP1)** Cette augmentation était observée quel que soit le statut mutationnel des patients dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée (HR = 0,65 ($IC_{95\,\%}$: 0,47-0,90) chez les patients avec délétion de l'exon 19 (n = 243) ; HR = 0,62 ($IC_{95\,\%}$: 0,44-0,87) chez les patients avec mutation L858R sur l'exon 21 (n = 204)) **(NP2)** [NAKAGAWA2019]. Le bénéfice en survie sans progression était maintenu dans les dernières données publiées de l'étude, à l'issue d'un suivi médian de 45,1 mois (EI : 26,7-71,2), avec des médianes de 19,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,8-22,0) *vs* 12,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,0-13,4), des taux de SSP à 12 mois de 72,0 % *vs* 50,9 % et des taux de survie à 24 mois de 33,4 % *vs* 22,6 % (IC non indiqués) (HR = 0,66 ; $IC_{95\,\%}$: 0,53-0,83 ; p = 0,0002). En revanche, aucune augmentation significative de la survie globale n'a été rapportée, avec une médiane de 51,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 44,9-57,3) dans le groupe ramucirumab/erlotinib et de 46,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 43,6-53,0) dans le groupe contrôle

[39] Cohorte 1 : dexaméthasone 4 mg 2 fois/jour administré par voie orale à C1J-1, 2 doses au total (n = 6). Cohorte 2 : dexaméthasone 8 mg 2 fois/jour administré par voie orale à C1J-2, C1J-1 et le matin de C1-J1, 5 doses au total (n = 41). Cohorte 3 : montelukast 10 mg 1 fois/jour administré par voie orale à C1J-4, C1J-3, C1J-2, C1J-1 et C1J1, 5 doses au total (n = 15). Cohorte 4 : méthotrexate 25 mg administré par voie sous-cutanée à n'importe quel moment entre C1J-7 et C1J-3, 1 dose au total (n = 6)). C = cycle. J = jour.

[40] Un patient n'a pas reçu une première administration d'amivantamab à C1J1 et n'a pas été inclus dans l'analyse per protocol du critère d'évaluation principal de l'étude (survenue d'une réaction liée à l'injection à C1J1). Il n'a pas présenté de réaction liée à l'injection au cours de l'étude.

[41] CHRYSALIS est un essai de phase I dont l'objectif était d'évaluer l'amivantamab en 2e ligne de traitement chez des patients présentant un CBNPC avec une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. Les résultats rapportés ici sont ceux mesurés chez les patients ayant reçu l'amivantamab à la dose de 1 050 mg (1 400 mg chez les patients ≥ 80 kg).

(HR = 0,98 ; $IC_{95\,\%}$: 0,78-1,24 ; p = 0,864). Les taux de survie globale à 12 mois étaient de 82,8 % *vs* 80,6 % et les taux à 24 mois étaient de 52,8 % *vs* 48,3 %. Au moment du *cut-off*, plus de 80 % des patients avaient reçu une ligne de traitement supplémentaire (83 % dans le bras ramucirumab/erlotinib et 92 % dans le bras placebo/erlotinib). Les durées médianes d'exposition au ramucirumab ou au placebo étaient de 11 mois dans le bras expérimental et de 9,7 mois dans le bras comparateur, avec des durées de traitement respectives par erlotinib de 15,1 mois et 11,2 mois. Le taux de réductions de dose de ramucirumab dans le bras expérimental était de 11,8 % (9,5 % liées à une protéinurie) *vs* 1,8 % de réduction de doses de placebo dans le bras comparateur. Les taux d'arrêt complet des protocoles de l'étude en raison de la survenue de toxicités étaient respectivement de 16,3 % *vs* 11,1 %. Les taux d'effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 étaient de de 76 % *vs* 56 %, avec notamment une incidence plus importante des hypertensions (24 % *vs* 6 %), des dermatites acnéiformes (16 % *vs* 9 %) et des diarrhées (7 % *vs* 1 %) de grade ≥ 3 chez les patients traités par l'association ramucirumab/erlotinib. Les taux de survenue d'une augmentation des ALAT de grade ≥ 3 était similaires entre les deux groupes (9 % *vs* 8 %) [NAKAGAWA2024] **(NP1)**.

Il est à souligner que l'essai RELAY a également fait l'objet d'une analyse pré-spécifiée sur son sous-groupe de patients traités dans l'Union européenne et aux États-Unis (n = 113/449). Cet effectif était majoritairement caucasien (88,5 %), avec une proportion plus faible de sujets non-fumeurs (52 % *vs* 61 %) et une proportion plus importante de sujets avec une mutation par délétion de l'exon 19 (66 % *vs* 54 %) par rapport à la population générale de l'étude. À l'issue d'un suivi médian de 17,6 mois (bornes : 0,5-33,1), la survie sans progression était améliorée sans significativité statistique chez les patients traités par l'association ramucirumab/erlotinib par rapport aux patients traités par placebo/erlotinib (médianes de SSP : 20,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,7-26,0) *vs* 10,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,4-19,4) ; HR = 0,605 ; $IC_{95\,\%}$: 0,362-1,010 ; p = 0,0523). Les données de survie globale étaient encore immatures dans les deux bras de traitement au moment de l'analyse (médianes non atteintes ; HR = 0,632 ; $IC_{95\,\%}$: 0,304-1,313). Des effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 75,4 % des patients dans le groupe ramucirumab/erlotinib et 67,3 % des patients dans le groupe contrôle [PONCE AIX2021] **(NP2)**.

L'essai **RAMOSE** a, quant à lui, évalué le **ramucirumab administré en association avec l'osimertinib** par rapport à l'osimertinib administré en monothérapie. Cet essai de phase II multicentrique et conduit aux États-Unis a inclus 147 patients présentant un CBNPC au stade métastatique avec mutation commune de l'EGFR, randomisés 2:1 en ouvert entre un bras expérimental par ramucirumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines) combiné à l'osimertinib (80 mg/jour) (n = 93) et un bras contrôle par osimertinib (80 mg/jour) (n = 46). La population de l'étude avait un âge médian de 65 ans (bornes : 37-83), avec un PS 0-1. Au total, 89,2 % des patients présentaient un adénocarcinome et près de la moitié de l'effectif présentait des métastases cérébrales au diagnostic (46,0 %), en plus grand nombre dans le bras contrôle (52,2 %) que dans le bras expérimental (43,0 %). Il est à souligner que l'ensemble de l'effectif était naïf de traitement par ITK, mais que 13 sujets (9,4 %) avaient reçu une 1re ligne de traitement par chimiothérapie avant leur inclusion dans l'étude. Sur les 147 patients ayant reçu au moins une dose de traitement, 139 ont fait l'objet d'une évaluation radiologique et ont été inclus dans l'analyse principale. À l'issue d'un suivi médian de 16,6 mois, la survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par l'association ramucirumab/osimertinib par rapport aux patients traités par osimertinib seul, avec des médianes respectives de 24,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,9-NA) *vs* 15,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,7-22,8), des taux de SSP à 12 mois de 77 % ($IC_{95\,\%}$: 65,0-84,9) *vs* 62 % ($IC_{95\,\%}$: 43,8-75,6) et des taux de SSP à 24 mois de 51 % *vs* 30 % (IC non indiqués) (HR = 0,55 ; $IC_{95\,\%}$: 0,32-0,93 ; p = 0,026). Les taux de réponse objective étaient similaires entre les deux bras de traitement (76,3 % ($IC_{95\,\%}$: 67,7-85,0) *vs* 80,4 % ($IC_{95\,\%}$: 69,0-91,9) ; χ^2 p = 0,49) **(NP2)**. Il est à noter que l'analyse exploratoire en sous-groupes a rapporté une différence d'efficacité en fonction du statut mutationnel, avec une augmentation de la survie globale en faveur de l'osimertinib significative chez les patients présentant une mutation par délétion de l'exon 19 (HR = 0,49 ; $IC_{95\,\%}$: 0,26-0,92 ; n = 96) et non significative chez les patients présentant une mutation L858R dans l'exon 21 (HR = 0,66 ; $IC_{95\,\%}$: 0,25-1,72 ; n = 43) **(NP4)**. Les résultats de survie globale n'étaient pas encore matures à la date de cette analyse intermédiaire. L'analyse de tolérance rapporte un temps de traitement médian par ramucirumab de 14,2 mois, avec des taux d'arrêts de traitement pour toxicité similaire entre les deux bras de traitement (9,7 % *vs* 8,7 %). L'incidence d'effets indésirables de grade 3 était de 53 % dans le groupe ramucirumab/osimertinib et de 41 % dans le groupe osimertinib. Le seul effet de grade 4 rapporté était un cas d'hyponatrémie chez un patient traité par l'association, non attribué au ramucirumab. Les toxicités d'intérêt

imputées au traitement par ramucirumab étaient l'hypertension (13 % de grades 1-2 et 23 % de grades 3 dans le bras expérimental *vs* 11 % et 2 % respectivement dans le bras contrôle), l'épistaxis (41 % de grades 1-2 dans le bras expérimental *vs* 3 % dans le bras contrôle) et la protéinurie (17 % de grades 1-2 et 2 % de grades 3 dans le bras expérimental *vs* 3 % et 0 % respectivement dans le bras contrôle) **(NP2)** [LE2025].

Enfin, le troisième essai, **OSIRAM-1/TORG1833**, mené exclusivement au Japon, a également comparé en phase II l'association **ramucirumab/osimertinib** à l'osimertinib seul en 1re ligne chez 122 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé avec mutations communes de l'EGFR. Il n'est disponible que sous forme d'abstract à la date de validation de cette expertise.

TABLEAU 13. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II/III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/ramucirumab *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)†	SSP (Hazard Ratio)†	SG médiane (mois)†	SG (Hazard Ratio)†
RELAY [NAKAGAWA2025]	Ramucirumab + erlotinib*	224	19,6 ($IC_{95\,\%}$: 15,8-22,0)	0,66 ($IC_{95\,\%}$: 0,53-0,83)	51,1 ($IC_{95\,\%}$: 44,9-57,3)	0,98 ($IC_{95\,\%}$: 0,78-1,24)
	Placebo + erlotinib	225	12,4 ($IC_{95\,\%}$: 11,0-13,4)	*p = 0,0002*	46,0 ($IC_{95\,\%}$: 43,6-53,0)	*p = 0,864*
RELAY Sous-groupe UE/USA [PONCE AIX2021]	Ramucirumab + erlotinib*	58	20,6 ($IC_{95\,\%}$: 14,7-26,0)	0,605 ($IC_{95\,\%}$: 0,362-1,010)	Non atteinte	0,632 ($IC_{95\,\%}$: 0,304-1,313)
	Placebo + erlotinib	55	10,9 ($IC_{95\,\%}$: 8,4-19,4)	*p = 0,0523*	Non atteinte	*p non précisé*
RAMOSE [LE2025]	Ramucirumab + osimertinib	93	24,8 ($IC_{95\,\%}$: 17,9-NA)	0,55 ($IC_{95\,\%}$: 0,32-0,93)	Non rapportée	Non rapportée
	Osimertinib	46	15,6 ($IC_{95\,\%}$: 11,7-22,8)	*p = 0,026*	Non rapportée	

* *Associations ITK/ramucirumab bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

† *Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.*

Plusieurs essais cliniques randomisés, dont un essai pivot, ont évalué les ITK anti-EGFR de 1re ou de 3e génération associés au bevacizumab par rapport aux mêmes ITK administrés en monothérapie. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 14.

JO25567 est un essai pivot multicentrique et randomisé en ouvert de phase II, mené au Japon, qui a comparé l'association **bevacizumab/erlotinib** à l'erlotinib seul en 1re ligne de traitement chez 152 patients présentant un CBNPC de stade avancé ou en récidive métastatique avec une mutation commune de l'EGFR. La population de l'étude présentait un âge médian de 67,0 ans et un score ECOG 0 ou 1. Au total, 122 patients présentaient un CBNPC de stade IV, 29 présentaient un CBNPC en récidive métastatique et seul 1 patient présentait un CBNPC de stade IIIB (7e édition TNM). La présence de métastases cérébrales au diagnostic constituait un critère d'exclusion. Les protocoles de traitement étaient administrés jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable, avec une posologie de 150 mg/jour pour l'erlotinib dans les 2 bras de traitement et de 15 mg/kg toutes les 3 semaines pour le bevacizumab dans le bras expérimental. Dans les dernières données publiées de l'étude, à l'issue d'un suivi médian de 34,7 mois, la survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par l'association bevacizumab/erlotinib par rapport aux patients traités par erlotinib en monothérapie (médianes de SSP : 16,4 mois *vs* 9,8 mois (IC non indiqués) ; HR = 0,52 ; $IC_{95\,\%}$: 0,35-0,72 ; p = 0,0005), tandis que les résultats de survie globale étaient comparables entre les deux bras de l'étude (médianes de SG : 47,0 mois *vs* 47,4 mois (IC non indiqués) ; HR = 0,81 ; $IC_{95\,\%}$: 0,53-1,23 ; p = 0,3267 ; taux de SG

à 5 ans : 41 % ($IC_{95\,\%}$: 0,29-0,53) *vs* 35 % ($IC_{95\,\%}$: 0,24-0,47)) **(NP1)**. Dans l'analyse exploratoire réalisée sur les sous-groupes, le statut mutationnel ne présentait pas d'impact sur les résultats de survie globale (HR = 0,79 ($IC_{95\,\%}$: 0,44-1,44) chez les patients avec délétion de l'exon 19 (n = 80) et HR = 0,83 ($IC_{95\,\%}$: 0,46-1,49) chez les patients avec mutation L858R sur l'exon 21 (n = 72)) **(NP4)**. Le taux d'effets indésirables sévères était similaire au global entre les deux bras de traitement, avec cependant une incidence plus élevée de cas d'hypertension de grade ≥ 3 chez les patients traités par l'association (61 % *vs* 12 %) **(NP1)** [YAMAMOTO2021]. Plus récemment, une analyse exploratoire de l'essai JO25567 a montré que les résultats de survie sans progression et de survie globale rapportés par l'analyse principale n'étaient pas impactés en fonction de la présence d'un épanchement pleural ou péricardique à l'inclusion. Dans l'effectif de patients présentant un épanchement pleural ou péricardique (n = 66), les *hazard ratios* pour la survie sans progression et pour la survie globale présentaient des valeurs respectives de 0,45 ($IC_{95\,\%}$: 0,25-0,82) et 0,82 ($IC_{95\,\%}$: 0,46-1,47). Le taux de réponse objective était numériquement plus élevé chez les patients traités par bevacizumab/erlotinib (70,0 % ($IC_{95\,\%}$: 50,6-85,3)) que chez les patients traités par erlotinib (55,6 % ($IC_{95\,\%}$: 38,1-72,1)). Dans l'effectif de patients sans épanchement (n = 86), les *hazard ratios* pour la survie sans progression et pour la survie globale étaient respectivement de 0,62 ($IC_{95\,\%}$: 0,37-1,04) et 0,54 ($IC_{95\,\%}$: 0,46-1,55), et les taux de réponse objective étaient comparables entre les deux bras de traitement (68,9 % ($IC_{95\,\%}$: 53,4-81,8) *vs* 70,7 % ($IC_{95\,\%}$: 54,5-83,9)) [HOSOMI2022] **(NP4)**.

Trois études de phase III ont été plus récemment réalisées dans l'objectif d'évaluer cette combinaison en 1re ligne de traitement[42]. La première, **NEJ026**, a également été conduite dans plusieurs centres hospitaliers au Japon, dans l'objectif de confirmer les résultats de l'essai JO25567. Elle a inclus 228 patients, randomisés 1:1 en ouvert entre un bras de traitement par **bevacizumab/erlotinib** et un bras de traitement par erlotinib. Au total, 224 patients ont été inclus dans l'analyse (2 rétractations dans le bras expérimental et 2 exclusions dans le bras comparateur). La population de l'étude présentait un âge médian de 67,5 ans, un PS 0-1 (à l'exception de 2 patients avec un score ECOG 2 dans le bras expérimental) et des mutations communes de l'EGFR. Environ trois-quarts des patients avaient été diagnostiqués au stade métastatique (74 %), tandis que 19 % et 7 % présentaient respectivement une récidive métastatique post-opératoire ou un CBNPC de stade IIIB (7e édition TNM). Au total, 32 % des patients présentaient des métastases cérébrales. Dans les premières données publiées de l'étude, à l'issue d'un suivi médian de 12,4 mois (EI : 7,0-15,7), la médiane de survie sans progression rapportée chez les patients traités par l'association bevacizumab/erlotinib était significativement supérieure à celle rapportée chez les patients traités par erlotinib en monothérapie (16,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,2-21,0) *vs* 13,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,1-15,3) ; HR = 0,605 ; $IC_{95\,\%}$: 0,417-0,877 ; p = 0,016) **(NP1)**. Il est à noter que cette augmentation n'était pas significative chez les patients présentant une mutation de l'EGFR par délétion de l'exon 19 (HR = 0,69 ; $IC_{95\,\%}$: 0,41-1,16 ; n = 111) dans l'analyse post-hoc en sous-groupes **(NP4)**. L'analyse de tolérance a rapporté une incidence deux fois plus importante d'effets indésirables de grade ≥ 3 (liés aux traitements ou non) dans le groupe bevacizumab/erlotinib que dans le groupe erlotinib (88 % *vs* 46 %) **(NP1)** [SAITO2019]. Dans les données les plus récemment publiées, à l'issue d'un suivi médian de 39,2 mois (EI : 23,9-43,5), respectivement 1 % des patients randomisés dans le bras bevacizumab/erlotinib et 4 % de ceux randomisés dans le bras erlotinib recevaient encore le protocole thérapeutique de 1re ligne. La durée médiane de traitement par bevacizumab était de 350 jours (EI : 146-469), tandis que les durées médianes de traitement par erlotinib étaient de 405 jours (EI : 204-499) chez les patients traités par l'association et de 364 jours (EI : 168-479) chez les patients traités par monothérapie. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes en survie globale, avec des médianes respectives de 50,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 37,3-NA) *vs* 46,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 38,2-NA) (HR = 1,007 ; $IC_{95\,\%}$: 0,681-1,490 ; p = 0,97) [KAWASHIMA2022] **(NP1)**.

La seconde étude de phase III est l'essai multicentrique chinois de phase III **ARTEMIS-CTONG1509**. Il a été mené sur un effectif de 311 patients d'un âge médian de 58 ans, en bon état général, avec un CBNPC de stade avancé (88,1 % de stades IV, 3,2 % de stade IIIB) ou en en récidive métastatique (8,7 %) avec mutation commune de l'EGFR. Plus d'un quart de l'effectif présentait des métastases cérébrales à l'inclusion (n = 91). Les patients étaient randomisés 1:1 en ouvert entre un bras expérimental par **bevacizumab/erlotinib** et un bras contrôle par erlotinib. La survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par l'association bevacizumab/erlotinib par rapport aux patients traités par monothérapie, avec des médianes respectives de 17,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,2-19,9) *vs* 11,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,7-13,8) (HR = 0,55 ; $IC_{95\,\%}$: 0,41-0,73 ; p < 0,001) **(NP1)**.

[42] Les posologies des protocoles de traitement par erlotinib et par bevacizumab étaient les mêmes que celles utilisées dans l'essai JO25567 : 150 mg/jour pour l'erlotinib et 15 mg/kg toutes les 3 semaines pour le bevacizumab.

Cette amélioration était retrouvée à la fois chez les patients avec une mutation de l'EGFR par délétion de l'exon 19 (HR = 0,62 ; $IC_{95\,\%}$: 0,42-0,93 ; n = 161) et chez les patients avec une mutation L858R sur l'exon 21 (HR = 0,50 ; $IC_{95\,\%}$: 0,32-0,77 ; n = 150) (analyse en sous-groupes exploratoire) **(NP4)**. Les données de survie globale étaient encore immatures et rapportaient des médianes de 36,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 32,5-42,4) dans le groupe bevacizumab/erlotinib et de 31,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 27,2-40,0) dans le groupe erlotinib (HR = 0,92 ; $IC_{95\,\%}$: 0,69-1,23 ; p = 0,581). Les taux de survie globale à 24 mois étaient respectivement de 70,1 % ($IC_{95\,\%}$: 61,9-76,8) *vs* 64,6 % ($IC_{95\,\%}$: 56,1-71,8) (p = 0,317), tandis que les taux à 36 mois étaient respectivement de 51,1 % ($IC_{95\,\%}$: 42,5-59,1) *vs* 46,3 % ($IC_{95\,\%}$: 37,8-54,4) (p = 0,424). Des effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 étaient rapportés chez 54,8 % des patients traités par l'association et 26,1 % des patients traités par la monothérapie **(NP1)** [ZHOU2021].

Enfin, l'essai de phase III, italien, multicentrique et randomisé en ouvert **BEVERLY** a permis de comparer l'association **bevacizumab/erlotinib** à l'erlotinib en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec mutation de l'EGFR chez 160 patients non asiatiques. La majorité de la population de l'étude présentait un CBNPC de stade IV (95 %). La présence de métastases cérébrales constituait un facteur d'exclusion de l'étude. Il est à noter que 6 patients présentaient un score ECOG 2, que 6 patients présentaient une mutation de l'EGFR autre qu'une délétion sur l'exon 19 ou L858R et que les patients fumeurs/anciens fumeurs étaient davantage représentés dans le groupe erlotinib (53,8 %) que dans le groupe bevacizumab/erlotinib (42,5 %). Les âges médians étaient respectivement de 67,7 ans et 65,9 ans dans les deux bras de l'étude. À l'issue d'un suivi médian de 36,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 30,7-40,9), les patients traités par l'association présentaient une amélioration significative de la survie sans progression par rapport aux patients traités par erlotinib (médianes de SSP : 15,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,2-18,6) *vs* 9,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,2-10,6) ; HR = 0,66 ; $IC_{95\,\%}$: 0,47-0,92 ; p = 0,015), associée cependant à une augmentation non significative de la survie globale (médianes de SG : 33,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 24,3-45,1) *vs* 22,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 18,3-33,0) ; HR = 0,72 ; $IC_{95\,\%}$: 0,47-1,10 ; p = 0,132) **(NP1)**. L'analyse exploratoire de la survie globale en sous-groupes rapporte une amélioration de la survie globale sans significativité statistique en faveur de l'association chez les patients avec une mutation L858R sur l'exon 21 (HR = 0,59 ; $IC_{95\,\%}$: 0,29-1,18 ; n = 66) et aucune différence significative entre les deux bras de traitement chez les patients avec délétion de l'exon 19 (HR = 0,93 ; $IC_{95\,\%}$: 0,50-1,72 ; n = 88) **(NP4)**. La durée médiane de traitement par bevacizumab était de 14,2 mois (EI : 5,8-22,3), tandis que les durées médianes de traitement par erlotinib étaient de 14,4 mois (EI : 8,8-24,2) chez les patients traités par l'association et de 9,3 mois (EI : 4,6-14,7) chez les patients traités par monothérapie. Au moment du *cut-off*, respectivement 9 et 10 patients étaient toujours sous traitement dans chaque bras de l'étude. Le taux de survenue d'effets indésirables sévères décrits par les auteurs comme étant liés de manière probable ou certaine aux traitements était plus importante dans le bras expérimental que dans le bras contrôle (20,0 % *vs* 3,3 %) **(NP1)** [PICCIRILLO2022].

L'association **bevacizumab/osimertinib** a, quant à elle, été évaluée dans l'essai clinique de phase II **WJOG9717L**. Cet essai multicentrique japonais a été mené sur un effectif de 122 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé ou en récidive métastatique avec mutation commune de l'EGFR, randomisés 1:1 en ouvert entre un bras expérimental par osimertinib (80mg/jour) combiné au bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) et un bras contrôle par osimertinib en monothérapie (80mg/jour), administrés jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. La population de l'étude était décrite en bon état général (PS 0-1), avec des âges médians de 67 ans et 66 ans dans chaque bras. Plus de trois-quarts des patients présentaient un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique (77 %) (20,5 % de CBNPC en récidive métastatique et 2,5 % de CBNPC au stade localement avancé) et un tiers présentaient des métastases cérébrales (33,6 %). Un seul sujet, dans le bras contrôle, avait une maladie avec une histologie autre que l'adénocarcinome. Au moment du *cut-off,* à l'issue d'un suivi médian de 30,4 mois, 32,8 % des patients traités par l'association bevacizumab/osimertinib et 27,9 % des patients traités par osimertinib recevaient toujours le protocole de 1re ligne. Aucune différence d'efficacité significative n'a été rapportée en survie sans progression entre les deux traitements, avec des médianes de 22,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 19,8-NA) dans le groupe bevacizumab/osimertinib et de 20,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,7-NA) dans le groupe osimertinib (HR = 0,862 ; $IC_{95\,\%}$: 0,531-1,397 ; p = 0,213). Les taux de survie sans progression étaient respectivement de 73,8 % *vs* 63,7 % à 12 mois et de 49,8 % *vs* 44,5 % à 24 mois (IC non indiqués) **(NP1)**. Il est à noter qu'une tendance d'amélioration de la survie sans progression, sans significativité statistique, a été rapportée dans le sous-groupe de patients avec mutation de l'EGFR par délétion de l'exon 19 (HR = 0,622 ; $IC_{95\,\%}$: 0,312-1,240 ; n = 71), tandis qu'une tendance inverse a été rapportée dans

le sous-groupe avec une mutation L858R sur l'exon 21 (HR = 1,246 ; $IC_{95\,\%}$: 0,621-2,502). Les analyses en sous-groupes étaient exploratoires et conduites post-hoc dans cet essai **(NP4)**. Les taux de réponse objective et les durées de réponse médianes étaient respectivement de 82 % ($IC_{95\,\%}$: 72-92) et 22,9 mois chez les patients traités par l'association et de 86 % ($IC_{95\,\%}$: 77-96) et 17,6 mois chez les patients traités en monothérapie. Les durées médianes d'exposition au traitement par osimertinib étaient de 94,0 mois (EI : 37,0-138,4) dans le bras bevacizumab/osimertinib et de 57,6 mois (EI : 23,6-135,2) dans le bras osimertinib seul. La durée médiane d'exposition au bevacizumab était de 33,4 mois (EI : 20,9-56,9), avec une médiane de 11 cycles (EI : 7-19). L'incidence d'effets indésirables de grades 3-4 était de 56 % dans le bras expérimental et de 48 % dans le bras contrôle **(NP1)** [KENMOTSU2022].

TABLEAU 14. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II/III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/bevacizumab *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)†	SSP (Hazard Ratio)†	SG médiane (mois)†	SG (Hazard Ratio)†
JO25567 [YAMAMOTO2021]‡	Bevacizumab + erlotinib*	75	16,4 (IC non indiqués)	0,52 ($IC_{95\,\%}$: 0,35-0,72)	47,0 (IC non indiqués)	0,81 ($IC_{95\,\%}$: 0,53-1,23)
	Erlotinib	77	9,8 (IC non indiqués)	*p = 0,0005*	47,4 (IC non indiqués)	*p = 0,3267*
NEJ026 [SAITO2019] [KAWASHIMA2022]‡	Bevacizumab + erlotinib*	112	16,9 ($IC_{95\,\%}$: 14,2-21,0)	0,605 ($IC_{95\,\%}$: 0,417-0,877)	50,7 ($IC_{95\,\%}$: 37,3-NA)	1,007 ($IC_{95\,\%}$: 0,681-1,490)
	Erlotinib	112	13,3 ($IC_{95\,\%}$: 11,1-15,3)	*p = 0,016*	46,2 ($IC_{95\,\%}$: 38,2-NA)	*p = 0,97*
ARTEMIS-CTONG1509 [ZHOU2021]‡	Bevacizumab + erlotinib*	157	17,9 ($IC_{95\,\%}$: 15,2-19,9)	0,55 ($IC_{95\,\%}$: 0,41-0,73)	36,2 ($IC_{95\,\%}$: 32,5-42,4)	0,92 ($IC_{95\,\%}$: 0,69-1,23)
	Erlotinib	154	11,2 ($IC_{95\,\%}$: 9,7-13,8)	*p < 0,001*	31,6 ($IC_{95\,\%}$: 27,2-40,0)	*p = 0,581*
BEVERLY [PICCIRILLO2022]	Bevacizumab + erlotinib*	80	15,4 ($IC_{95\,\%}$: 12,2-18,6)	0,66 ($IC_{95\,\%}$: 0,47-0,92)	33,3 ($IC_{95\,\%}$: 24,3-45,1	0,72 ($IC_{95\,\%}$: 0,47-1,10)
	Erlotinib	80	9,6 ($IC_{95\,\%}$: 8,2-10,6)	*p = 0,015*	22,8 ($IC_{95\,\%}$: 18,3-33,0	*p = 0,132*
WJOG9717L [KENMOTSU2022]‡	Bevacizumab + osimertinib	61	22,1 ($IC_{95\,\%}$: 19,8-NA)	0,862 ($IC_{95\,\%}$: 0,531-1,397)	Non rapportée	Non rapportée
	Osimertinib	61	20,2 ($IC_{95\,\%}$: 11,7-NA)	*p = 0,213*	Non rapportée	

** Associations ITK/bevacizumab bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

† *Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Un seul essai clinique de phase III a évalué un ITK anti-EGFR de 1re génération associé à l'apatinib par rapport au même ITK administré en monothérapie. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 15.

ACTIVE-CTONG1706 est un essai de phase III multicentrique, mené en Chine, randomisé en double aveugle, dont l'objectif était de comparer **l'apatinib administré en association avec le géfitinib** par rapport au géfitinib administré avec un placebo dans le traitement du CBNPC non épidermoïde de stade avancé avec une mutation

commune de l'EGFR. Il a inclus une population totale de 313 patients en bon état général (PS 0-1), randomisés 1:1 entre un bras expérimental par l'association apatinib (500 mg/jour)/géfitinib (250 mg/jour) et un bras contrôle par placebo/géfitinib (250 mg/jour). Les âges médians des effectifs étaient respectivement de 57 ans et 60 ans. Au total, 95 % des patients présentaient une maladie au stade IV, 70 % présentaient des métastases cérébrales au diagnostic et seuls 4 patients présentaient une histologie autre qu'un adénocarcinome. À l'issue d'un suivi médian de 15,8 mois (EI : 12,6-20,4), la survie sans progression était améliorée chez les patients traités par l'association apatinib/géfitinib par rapport aux patients traités par placebo/géfitinib, avec des médianes respectives de 13,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,9-14,1) *vs* 10,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,1-11,9) et des taux de SSP à 12 mois de 53,4 % ($IC_{95\,\%}$: 44,6-61,4) *vs* 35,6 % ($IC_{95\,\%}$: 27,7-43,6) (HR = 0,71 ; $IC_{95\,\%}$: 0,54-0,95 ; p = 0,02) **(NP1)**. Dans l'analyse en sous-groupes exploratoire (post-hoc), cette amélioration n'était pas significative chez les patients présentant une mutation L858R sur l'exon 21 (HR = 0,72 ; $IC_{95\,\%}$: 0,48-1,09 ; n = 147) **(NP4)**. Les données de survie globale étaient encore immatures au moment du *cut-off*, avec des médianes non atteintes dans les deux bras de traitement et un risque instantané de 1,10 ($IC_{95\,\%}$: 0,72-1,67 ; p = 0,66). Les taux de réponse objective étaient de 77,1 % ($IC_{95\,\%}$: 69,7-83,4) chez les patients traités par apatinib/géfitinib *vs* 73,7 % ($IC_{95\,\%}$: 66,1-80,4) chez les patients traités par placebo/géfitinib (p = 0,56) et la durée de réponse était significativement plus longue dans le bras expérimental (12,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,2-14,7) *vs* 9,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,2-11,1) ; HR = 0,64 ; $IC_{95\,\%}$: 0,47-0,88 ; p = 0,006). Les données de tolérance rapportent une incidence plus de 2 fois supérieure d'effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 dans le groupe apatinib/géfitinib (84,1 %) que dans le groupe placebo/géfitinib (37,7 %), les plus fréquemment retrouvés étant respectivement l'hypertension (46,5 %) et la protéinurie (17,8 %) ou l'augmentation des ALAT (10,4 %) et des ASAT (3,2 %) **(NP1)** [ZHAO2021].

TABLEAU 15. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/apatinib *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
ACTIVE-CTONG1706 [ZHAO2021]‡	Apatinib + géfitinib	75	13,7 ($IC_{95\,\%}$: 11,9-14,1)	0,71 ($IC_{95\,\%}$: 0,54-0,95)	Non atteinte	1,10 ($IC_{95\,\%}$: 0,72-1,67)
	Géfitinib	77	10,2 ($IC_{95\,\%}$: 10,1-11,9)	*p = 0,02*	Non atteinte	*p = 0,66*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Enfin, plusieurs méta-analyses ont cherché à comparer de manière poolée l'efficacité des associations ITK anti-EGFR/anti-VEGF à celle des ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique.

Les 4 méta-analyses présentées dans cette partie ont inclus des essais cliniques de phase II ou III ayant évalué les associations bevacizumab/erlotinib, bevacizumab/géfitinib, bevacizumab/osimertinib, ramucirumab/ erlotinib, apatinib/géfitinib et/ou seribantumab/erlotinib. Il est à noter que 3 d'entre-elles ont été réalisées exclusivement à partir des données prospectives issues de ces essais randomisés (Hu *et al*., Landre *et al*., Liu *et al*.), tandis que la quatrième a également inclus 2 études rétrospectives comparatives menées en Chine (Zhang *et al*.). Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 16. Chaque méta-analyse rapporte une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités par une association ITK anti-EGFR/anti-VEGF par rapport aux patients traités par ITK en monothérapie, tandis que les résultats de survie globale sont comparables ou ne présentent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Les résultats différaient en réponse tumorale, avec un taux de réponse objective comparable entre les deux stratégies thérapeutiques dans 2 méta-analyses, amélioré de manière non significative dans 1 méta-analyse et significativement amélioré dans 1 méta-analyse. Les résultats de tolérance étaient concordants avec ceux des essais cliniques randomisés [HU2023] [LANDRE2020] [LIU2023] **(NP2)** [ZHANG2022] **(NP4)**.

TABLEAU 16. Résultats de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG) et de réponse objective (ORR) dans les méta-analyses ayant comparé les associations ITK anti-EGFR/anti-VEGF *vs* ITK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude, n	Types d'études inclus	Schémas thérapeutiques	SSP (Hazard Ratio)	SG (Hazard Ratio)	ORR (Odds ou Risk Ratio)
[HU2023] n = 1 821	**Essais cliniques randomisés (n = 9)**				
	ARTEMIS-CTONG1509 (phase III) BEVERLY (phase III) NEJ026 (phase III) ACCRU-RC1126 (phase II)[43] JO25667 (phase II)	Bevacizumab + erlotinib *vs* erlotinib	0,65 ($IC_{95\%}$: 0,59-0,73) *p < 0,00001* 9 études, I^2 = 0 %	0,90 ($IC_{95\%}$: 0,76-1,06) *p = 0,20* 7 études, I^2 = 0 %	OR = 0,82 ($IC_{95\%}$: 0,65-1,04) *p = 0,11* 7 études, I^2 = 0 %
	RELAY (effectif UE/USA) (phase III) RELAY (effectif Asie de l'Est) (phase III)	Ramucirumab + erlotinib *vs* erlotinib			
	ACTIVE-CTONG1706 (phase III)	Apatinib + géfitinib *vs* géfitinib			
	WJOG9717L	Bevacizumab + osimertinib *vs* osimertinib			
[LANDRE2020] n = 1 230	**Essais cliniques randomisés (n = 5)**				
	ARTEMIS-CTONG1509 (phase III) NEJ026 (phase III) ACCRU-RC1126 (phase II) JO25667 (phase II)	Bevacizumab + erlotinib *vs* erlotinib	0,59 ($IC_{95\%}$: 0,51-0,69) *p < 0,00001* 5 études, I^2 = 0 %	0,90 ($IC_{95\%}$: 0,68-1,19) *p = 0,45* 3 études, I^2 = 0 %	OR = 1,19 ($IC_{95\%}$: 0,91-1,55) *p = 0,21* 5 études, I^2 = 0 %
	RELAY (phase III)	Ramucirumab + erlotinib *vs* erlotinib			
[LIU2023] n = 1 513	**Essais cliniques randomisés (n = 7)**				
	ARTEMIS-CTONG1509 (phase III) BEVERLY (phase III) NEJ026 (phase III) ACCRU-RC1126 (phase II) JO25667 (phase II)	Bevacizumab + erlotinib *vs* erlotinib	0,60 ($IC_{95\%}$: 0,53-0,69) *p < 0,00001* 7 études, I^2 = 0 %	0,81 ($IC_{95\%}$: 0,58-1,13) *p = 0,22* 5 études, I^2 = 63 %	OR = 1,25 ($IC_{95\%}$: 0,98-1,59) *p = 0,07* 6 études, I^2 = 0 %
	RELAY (phase III)	Ramucirumab + erlotinib *vs* erlotinib			
	NCT00994123[44]	Seribantumab + erlotinib *vs* erlotinib			
[ZHANG2022] n = 1 612	**Essais cliniques randomisés (n = 5) et études rétrospectives (n = 2)**				
	ARTEMIS-CTONG1509 (phase III) NEJ026 (phase III) ACCRU-RC1126 (phase II) JO25667 (phase II)	Bevacizumab + erlotinib *vs* erlotinib	0,60 ($IC_{95\%}$: 0,53-0,68) *p < 0,001* 7 études, I^2 = 0 %	0,77 ($IC_{95\%}$: 0,44-1,35) *p = 0,367* 3 études, I^2 = 75,5 %	RR = 1,10 ($IC_{95\%}$: 1,01-1,20) *p = 0,029* 7 études, I^2 = 58,7 %
	RELAY (phase III)	Ramucirumab + erlotinib *vs* erlotinib			
	Jiang *et al* (rétrospective)[45] Zeng *et al* (rétrospective)[46]	Bevacizumab + ITK de 1re gén. *vs* ITK de 1re gén.			

[43] Stinchcombe TE *et al.* Effect of erlotinib plus bevacizumab *vs* erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced EGFR- mutant non-small cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2019;5(10):1448-55.

[44] Sequist LV *et al.* Randomized Phase II Trial of Seribantumab in Combination with Erlotinib in Patients with EGFR Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer, Oncologist. 2019;24(8):1095-102.

[45] Jiang T *et al.* EGFR-TKIs plus bevacizumab demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in patients with EGFR-mutant NSCLC and multiple brain metastases. Eur J Cancer. 2019;121:98-108.

[46] Zeng L *et al.* Investigation of efficacy and acquired resistance for EGFR-TKI plus bevacizumab as first-line treatment in patients with EGFR sensitive mutant non-small cell lung cancer in a Real world population. Lung Cancer. 2020;141 :82-8.

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN INHIBITEUR MULTIKINASE*

Un seul essai de phase III a évalué un ITK anti-EGFR en association avec un inhibiteur multikinase par rapport au même ITK administré en monothérapie. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 17.

L'essai **FL-ALTER** est un essai multicentrique de phase III, randomisé en double aveugle, mené en Chine, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association **anlotinib/géfitinib** par rapport au géfitinib associé à un placebo chez 310 patients naïfs de traitement présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation commune de l'EGFR. La population de l'étude présentait un âge médian de 59 ans et un PS 0-1 dans 95 % des cas. La majorité des patients présentait un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique (92,9 %) et près d'un tiers présentait des métastases cérébrales (31,9 %). L'anlotinib et le géfitinib étaient respectivement administrés à des doses de 12 mg/jour et de 250 mg/jour pendant des cycles de 3 semaines divisés en 15 jours de prise de traitement et 7 jours d'interruption. Les durées médianes de traitement dans chacun des bras de l'étude étaient de 18,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,9-20,1) et de 18,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,5-19,9). La survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par anlotinib/géfitinib par rapport aux patients traités par placebo/géfitinib (médianes de SSP : 14,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,9-15,4) *vs* 11,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,6-12,2) ; HR = 0,64 ; $IC_{95\,\%}$: 0,48-0,80 ; p = 0,0003) **(NP1)**, indépendamment de la mutation de l'EGFR (l'analyse en sous-groupes exploratoire rapporte un HR de 0,60 ($IC_{95\,\%}$: 0,40-0,90 ; p = 0,012) chez les sujets avec délétion de l'exon 19 et un HR de 0,63 ($IC_{95\,\%}$: 0,42-0,93 ; p = 0,018) chez les sujets avec mutation L858R) **(NP4)**. Les données de survie globale étaient encore immatures, avec une médiane de 31,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 25,7-NA) dans le groupe anlotinib/géfitinib, une médiane non atteinte dans le groupe contrôle ($IC_{95\,\%}$: 27,1-NA) et un risque instantané de décès non significatif (HR = 1,12 ; $IC_{95\,\%}$: 0,70-1,78 ; p = 0,644). Le taux de survenue d'effets indésirables liés aux traitements de tous grades était de 99,4 % *vs* 97,4 %. Le taux de survenue d'effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 était de 49,7 % *vs* 31,0%, les plus fréquemment induits étant une hypertension (29,7 %) et une augmentation des ALAT (6,5 %) dans le groupe anlotinib/géfitinib et une augmentation des ALAT (12,3 %) et des ASAT (7,1 %) dans le groupe placebo/géfitinib **(NP1)** [ZHOU2024].

TABLEAU 17. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR en association avec un inhibiteur multikinase en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
FL-ALTER [ZHOU2024]‡	Anlotinib + géfitinib	155	14,8 ($IC_{95\,\%}$: 12,9-15,4)	0,64 ($IC_{95\,\%}$: 0,48-0,80)	31,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 25,7-NA)	1,12 ($IC_{95\,\%}$: 0,70-1,78)
	Placebo + géfitinib	155	11,2 ($IC_{95\,\%}$: 9,6-12,2)	*p = 0,0003*	Non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 27,1-NA)	*p = 0,644*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN ANTIDIABÉTIQUE*

Un seul essai de phase II a évalué un ITK anti-EGFR en association avec la metformine par rapport au même ITK administré en monothérapie. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 18.

Cet essai clinique, multicentrique, conduit en Chine et randomisé en double-aveugle a comparé l'association **metformine/géfitinib** au géfitinib administré avec un placebo sur un effectif de 222 patients non diabétiques présentant un CBNPC de stade avancé non traité avec mutation de l'EGFR. La population de l'étude présentait un âge médian de 59,6 ans, avec une majorité de PS 0-1 (89,2 %), de CBNPC de stade IV (91,9 %) et de mutations communes de l'EGFR (94,7 %). La dose d'administration du géfitinib était de 250 mg/jour, tandis que celle de la metformine était de 500 g/jour pendant la 1re semaine de traitement, de 1500 g/jour la 2e semaine et de 2000 mg/jour à partir de la 3e semaine. Au total, 22 patients ont été exclus de l'analyse d'efficacité (pas de dose reçue, retrait du consentement ou perte de vue). À l'issue d'un suivi médian de 19,15 mois

(EI : 12,99-28,44), l'association metformine/géfitinib ne présentait pas de bénéfice en survie sans progression par rapport au placebo/géfitinib, avec des médianes respectives de 10,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,4-13,0) *vs* 11,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,0-12,2) et des taux à 12 mois de 41,2 % ($IC_{95\,\%}$: 30,0-52,2) *vs* 42,9 % ($IC_{95\,\%}$: 32,6-52,7) (HR = 1,04 ; $IC_{95\,\%}$: 0,75-1,45 ; p = 0,8087). La médiane de survie globale était numériquement inférieure dans le bras expérimental (22,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 19,0-31,5) *vs* 27,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 22,8-31,5) ; HR = 1,15 ; $IC_{95\,\%}$: 0,79-1,68 ; p = 0,4571), tandis que les taux de réponse objective étaient comparables entre les deux bras de traitement (66 % ($IC_{95\,\%}$: 55,7-75,3) *vs* 66,7 % ($IC_{95\,\%}$: 56,8-75,6) ; OR = 0,97 ; $IC_{95\,\%}$: 0,52-1,81 ; p = 1,00). Les taux de survenue de toxicités liées aux traitements de tous grades et de grades 3-4 étaient plus importants dans le groupe metformine/géfitinib (91,89 % et 23,42 % respectivement, *vs* 82,88 % et 18,92 % dans le groupe contrôle) [LI2019] **(NP1)**.

TABLEAU 18. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR en association avec un antidiabétique en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
[LI2019]‡	Metformine + géfitinib	97	10,3 ($IC_{95\,\%}$: 8,4-13,0)	1,04 ($IC_{95\,\%}$: 0,75-1,45)	22,0 ($IC_{95\,\%}$: 19,0-31,5)	1,15 ($IC_{95\,\%}$: 0,79-1,68)
	Placebo + géfitinib	105	11,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,0-12,2)	*p = 0,8087*	27,5 ($IC_{95\,\%}$: 22,8-31,5)	*p = 0,4571*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

♦ Toutes thérapies ciblées

Plusieurs méta-analyses en réseau, menées sur la base des essais cliniques randomisés, ont cherché à identifier les schémas thérapeutiques les plus efficaces en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec mutations communes de l'EGFR.

En l'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais randomisés, ces méta-analyses ont permis d'effectuer des comparaisons indirectes entre plusieurs types de schémas thérapeutiques (osimertinib *vs* ITK de 2e génération, osimertinib *vs* associations contenant un ITK, associations *vs* associations…). Il est à souligner qu'aucune de ces études n'a inclus l'étude MARIPOSA, ce qui n'a pas permis d'effectuer une comparaison entre l'association amivantamab/lazertinib et les autres stratégies thérapeutiques ciblant l'EGFR. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 19 [CHEN2022] [FRANEK2019] [FARRIS2020] [LEI2023] [QI2022] [XUE2022] [ZHANG2025] **(NP4)**.

TABLEAU 19. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R).

Nom de l'étude	Protocoles de traitement	Essais cliniques inclus	Nb de patients	Résultats des méta-analyses en réseau et classement des schémas thérapeutiques†
[CHEN2022]	**ITK en monothérapie :** Afatinib Aumolertinib Dacomitinib Erlotinib Géfitinib Icotinib Osimertinib **ITK en association avec une chimiothérapie :** Géfitinib/pemetrexed Géfitinib/SdP/pemetrexed **ITK en association avec un anti-VEGF :** Erlotinib/bevacizumab Erlotinib/ramucirumab Géfitinib/apatinib Osimertinib/bevacizumab **ITK en association avec un anticorps monoclonal :** Afatinib/cetuximab	ACTIVE-CTONG1706 AENEAS ARCHER 1050 ARTEMIS-CTONG1509 BEVERLY Cheng *et al.* 2016 CONVINCE CTONG0802 EURTAC FLAURA JO25567 LUX-LUNG 3 LUX-LUNG 6 LUX-LUNG 7 NEJ009 NEJ026 RELAY SWOG S1403 WJOG5108L WJOG9717L WJTOG3405	5 804	***Patients avec délétion de l'exon 19 :*** **Résultats pour la SSP :** • Osimertinib > afatinib (HR = 0,55 ; $IC_{95\%}$: 0,38-0,79) • Osimertinib > dacomitinib (*NS*) (HR = 0,73 ; $IC_{95\%}$: 0,50-1,07) • Osimertinib > erlotinib/ramucirumab (*NS*) (HR = 0,71 ; $IC_{95\%}$: 0,47-1,06) • Osimertinib > erlotinib/bevacizumab (*NS*) (HR = 0,78 ; $IC_{95\%}$: 0,56-1,08) • Dacomitinib > afatinib (*NS*) (HR = 0,75 ; $IC_{95\%}$: 0,50-1,15) **Probabilités de classement pour la SSP :** 1/ Osimertinib/bevacizumab (84,3 %) 2/ Aumolertinib (11,0 %) 3/ Osimertinib (3,6 %) ***Patients avec mutation L858R sur l'exon 21 :*** **Résultats pour la SSP :** • Osimertinib > afatinib (*NS*) (HR = 0,70 ; $IC_{95\%}$: 0,46-1,07) • Osimertinib > dacomitinib (*NS*) (HR = 0,81 ; $IC_{95\%}$: 0,52-1,26) • Osimertinib > erlotinib/ramucirumab (*NS*) (HR = 0,82 ; $IC_{95\%}$: 0,53-1,28) • Osimertinib > erlotinib/bevacizumab (*NS*) (HR = 0,86 ; $IC_{95\%}$: 0,59-1,25) • Dacomitinib > afatinib (*NS*) (HR = 0,87 ; $IC_{95\%}$: 0,54-1,43) **Probabilités de classement pour la SSP :** 1/ Afatinib/cetuximab (30,3 %) 2/ Géfitinib/pemetrexed (13,6 %) 3/ Osimertinib/bevacizumab (12,9 %)
[FRANEK2019] [FARRIS2020]	**ITK en monothérapie :** Afatinib Dacomitinib Erlotinib Géfitinib Icotinib Osimertinib	ARCHER 1050 CONVINCE ENSURE FLAURA JO25567 LUX-LUNG 3 LUX-LUNG 6 LUX-LUNG 7	2 690	**Résultats pour la SSP :** • Osimertinib > afatinib (HR = 0,61 ; $IC_{95\%}$: 0,43-0,86) • Osimertinib > dacomitinib (*NS*) (HR = 0,76 ; $IC_{95\%}$: 0,55-1,04) • Dacomitinib > afatinib (*NS*) (HR = 0,80 ; $IC_{95\%}$: 0,57-1,13) **Probabilités de classement pour la SSP :** 1/ Osimertinib (95,1 %) 2/ Dacomitinib (4,6 %) 3/ Afatinib (0,2 %) **Résultats pour la SG :** • Dacomitinib > osimertinib (*NS*) (HR = 0,94 ; $IC_{95\%}$: 0,68-1,29) • Dacomitinib > afatinib (*NS*) (HR = 0,87 ; $IC_{95\%}$: 0,61-1,24) • Osimertinib ≈ afatinib (*NS*) (HR = 0,93 ; $IC_{95\%}$: 0,66-1,31) **Probabilités de classement pour la SG :** 1/ Dacomitinib (50 %) 2/ Osimertinib (25 %) 3/ Erlotinib (15 %)

[LEI2023]	**ITK en monothérapie :** Osimertinib **ITK en association avec une chimiothérapie :** Géfitinib/pemetrexed Géfitinib/SdP/pemetrexed **ITK en association avec un anti-VEGF :** Erlotinib/bevacizumab Erlotinib/ramucirumab Géfitinib/apatinib	ACTIVE-CTONG1706 ARTEMIS-CTONG1509 BEVERLY FLAURA JO25567 NEJ009 NEJ026 RELAY An *et al*. 2016 Lou *et al*. 2020 Noronha *et al*. 2020 Sugawara *et al*. 2015 Xu *et al*. 2019 Yang *et al*. 2020	2 325	**Probabilités de classement pour la SSP :** 1/ Osimertinib (73 %) 2/ ITK 1re générat°/carboplatine/pemetrexed (14 %) 3/ Erlotinib/ramucirumab (5 %)
				Probabilités de classement pour la SG : 1/ ITK 1re générat°/carboplatine/pemetrexed (64 %) 2/ Géfitinib/pemetrexed (17 %) 3/ Osimertinib (16 %)
				Probabilités de classement pour la tolérance (plus d'effets indésirables liés aux traitements) : 1/ Géfitinib/apatinib (69 %) 2/ ITK 1re générat°/carboplatine/pemetrexed (10 %) 3/ Géfitinib/pemetrexed (8 %) 3/ Erlotinib/bevacizumab (8%)
[QI2022]	**ITK en monothérapie :** Afatinib Dacomitinib Erlotinib Géfitinib Icotinib Osimertinib **ITK en association avec une chimiothérapie :** Erlotinib/carbo/paclitaxel Géfitinib/pemetrexed Géfitinib/SdP/pemetrexed Icotinib/carbo /pemetrexed **ITK en association avec un anti-VEGF :** Erlotinib/bevacizumab Erlotinib/ramucirumab Géfitinib/apatinib	ACCRU-RC1126 ACTIVE-CTONG1706 ARCHER 1050 ARTEMIS-CTONG1509 CALGB30406 FLAURA INCREASE JO25567 LUX-LUNG 7 NEJ009 NEJ026 RELAY An *et al*. 2016 Cheng *et al*. 2016 Han *et al*. 2017 Noronha *et al*. 2020 Xu *et al*. 2019 Yang *et al*. 2014	4 389	**Résultats pour la SSP :** • Osimertinib > ITK 2e générat° (HR = 0,71 ; $IC_{95\,\%}$: 0,54-0,93) • Osimertinib > ITK 1re générat°/anti-VEGF (HR = 0,75 ; $IC_{95\,\%}$: 0,53-1,00) • Osimertinib > ITK 1re générat°/chimiothérapie (*NS*) (HR = 0,81 ; $IC_{95\,\%}$: 0,57-1,10) **Classement scores SUCRA pour la SSP :** 1/ Osimertinib (96 %) 2/ ITK 1re générat°/chimiothérapie (67,1 %) 3/ ITK 1re générat°/anti-VEGF (48,2 %)
				Résultats pour la SG : • Osimertinib ≈ ITK 2e générat° (*NS*) (HR = 0,99 ; $IC_{95\,\%}$: 0,74-1,30) • Osimertinib > ITK 1re générat°/anti-VEGF (*NS*) (HR = 0,84 ; $IC_{95\,\%}$: 0,63-1,10) • Osimertinib ≈ ITK 1re générat°/chimiothérapie (*NS*) (HR = 1,10 ; $IC_{95\,\%}$: 0,84-1,40) **Classement scores SUCRA pour la SG :** Non rapporté
				Résultats pour l'ORR : • Osimertinib ≈ ITK 2e générat° (*NS*) (OR = 0,92 ; $IC_{95\,\%}$: 0,65-1,30) • Osimertinib ≈ ITK 1re générat°/anti-VEGF (*NS*) (OR = 1,10 ; $IC_{95\,\%}$: 0,78-1,40) • Osimertinib > ITK 1re générat°/chimiothérapie (*NS*) (OR = 0,82 ; $IC_{95\,\%}$: 0,60-1,10) **Classement scores SUCRA pour l'ORR :** 1/ ITK 1re générat°/chimiothérapie (92,3 %) 2/ ITK 2e générat° (68,4 %) 3/ Osimertinib (47,3 %)
				Résultats pour les effets indésirables de grade ≥ 3 : • Osimertinib > ITK 2e générat° (*NS*) (OR = 0,47 ; $IC_{95\,\%}$: 0,18-1,20) • Osimertinib > ITK 1re générat°/anti-VEGF (OR = 0,29 ; $IC_{95\,\%}$: 0,12-0,66) • Osimertinib > ITK 1re générat°/chimiothérapie (OR = 0,27 ; $IC_{95\,\%}$: 0,10-0,65) **Classement scores SUCRA pour la tolérance (moins d'effets indésirables de grade ≥ 3) :** 1/ Osimertinib (96,1 %) 2/ ITK 1re générat° (76,1 %) 3/ ITK 2e générat° (42,7 %)

[XUE2022]	**ITK en association avec une chimiothérapie :** Géfitinib/pemetrexed Géfitinib/SdP/pemetrexed Icotinib/carbo/pemetrexed **ITK en association avec un anti-VEGF :** Erlotinib/bevacizumab Erlotinib/ramucirumab Osimertinib/bevacizumab **ITK en association avec un anticorps monoclonal :** Afatinib/cetuximab **ITK en association avec un traitement local :** Géfitinib + cryoablation Géfitinib + ablation par micro-ondes ITK 1re générat° + radiothérapie **Autres associations :** Géfitinib/linsitinib Géfitinib/metformine Géfitinib/olaparib	ACCRU-RC1126 ARTEMIS-CTONG1509 BEVERLY IFCT-1503 ACE-Lung JO25567 NEJ009 NEJ026 RELAY SWOG S1403 WJOG9717L An *et al*. 2016 Garcia-Campelo *et al*. 2020 Cheng *et al*. 2016 Gu *et al*. 2011 Han *et al*. 2017 Leighl *et al*. 2017 Li *et al*. 2019 Noronha *et al*. 2020 Qiu *et al*. 2020 Wang *et al*. 2022 Xu *et al*. 2019 Yu *et al*. 2019 Zheng *et al*. 2016	4 226	**Classement scores SUCRA pour la SSP :** 1/ ITK 1re générat° + radiothérapie (0,999) 2/ ITK 1re générat° + carboplatine + pemetrexed (0,845) 3/ Erlotinib + ramucirumab (0,659) **Classement scores SUCRA pour la SG :** 1/ ITK 1re générat° + radiothérapie (0,930) 2/ ITK 1re générat° + carboplatine + pemetrexed (0,785) 3/ Géfitinib + pemetrexed (0,579) **Classement scores SUCRA pour la tolérance (moins d'effets indésirables de grade ≥ 3) :** 1/ ITK de 1re génération (0,921) 2/ Géfitinib + metformine (0,728) 3/ Erlotinib ° ramucirumab (0,699)
[ZHANG2025]	**ITK en monothérapie :** Afatinib Befotertinib Erlotinib Géfitinib Icotinib Lazertinib Naquotinib Osimertinib **ITK en association avec une chimiothérapie :** Erlotinib/cispla/pemetrexed Géfitinib/pemetrexed Géfitinib/SdP/pemetrexed Icotinib/carbo/pemetrexed Osimertinib/SdP/pemetrexed **ITK en association avec un anti-VEGF :** Erlotinib/bevacizumab Géfitinib/apatinib Osimertinib/bevacizumab **ITK en association avec un anticorps monoclonal :** Afatinib/cetuximab **Autres associations :** Cetuximab/CT Cetuximab/CT/bevacizumab Géfitinib/olaparib	ACCRU-RC1126 ACTIVE-CTONG1706 CALGB 30406 CONVINCE EURTAC FLAURA FLAURA2 FLEX IFCT-1503 ACE-Lung IPASS JO25567 LASER301 LUX-LUNG 3 LUX-LUNG 6 OPTIMAL-CTONG0802 SOLAR SWOG S0819 WJOG9717L An *et al*. 2016 Garcia-Campelo *et al*. 2020 Gijtenbeek *et al*. 2022 Han *et al*. 2017 Lu S *et al*. 2023 Patil *et al*. 2017 Xu *et al*. 2019 Yang *et al*. 2016$ Ye *et al*. 2019 Yu *et al*. 2014	8 654	**Classement scores SUCRA pour la SSP (25 études) :** 1/ Osimertinib/SdP/pemetrexed (93,4 %) 2/ Osimertinib (84,61 %) 3/ Osimertinib/bevacizumab (76,31 %) **Classement scores SUCRA pour la SG (22 études) :** 1/ Lazertinib (89,72 %) 2/ Géfitinib (72,07 %) 3/ Osimertinib/SdP/pemetrexed (70,74 %) **Classement scores SUCRA pour l'ORR (18 études) :** 1/ Afatinib (92,27 %) 2/ Afatinib/cetuximab (90,95 %) 3/ Géfitinib/SdP/pemetrexed (69,05 %) **Classement scores SUCRA pour la tolérance (moins d'effets indésirables de grade ≥ 3) (11 études) :** 1/ Afatinib (74,93 %) 2/ Osimertinib (69,42 %) 3/ Afatinib/cetuximab (61,87 %)

CT : chimiothérapie • NS : non significatif • SdP : sels de platine.

† *Les résultats présentés dans ce tableau ont été limités aux comparaisons indirectes effectuées pour les stratégies thérapeutiques qui ne bénéficient pas de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés.*

♦ Immunothérapies

Les essais cliniques randomisés ayant évalué les immunothérapies et associations contenant de l'immunothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique ont été menés presque en totalité sur des effectifs de patients qui ne présentaient pas de mutations de l'EGFR.

Peu d'essais cliniques ont cherché à évaluer ces protocoles spécifiquement sur des populations présentant des mutations de l'EGFR, et la majorité d'entre-deux concernaient ou incluaient majoritairement des patients prétraités par ITK (par ex : IMPOWER150, CHECKMATE722, KEYNOTE-789, ORIENT-31).

L'étude non comparative de phase II **LISBERG** avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du **pembrolizumab** chez des patients naïfs de traitement par ITK et présentant une mutation de l'EGFR et une expression de PD-L1 ≥ 1 %. Elle a été arrêtée prématurément en raison d'une inefficacité de l'anti-PD-1 chez les premiers sujets traités (n = 11, sur un total de 25 patients recrutés) [LISBERG2018][47].

L'étude rétrospective multicentrique et internationale IMMUNOTARGET, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans le traitement du CBNPC de stade avancé avec addiction oncogénique, présentait une cohorte de 125 patients avec une mutation de l'EGFR sur un effectif total de 551 patients. Il est à souligner que seul un faible pourcentage des patients inclus dans l'étude avait reçu l'immunothérapie dans le cadre d'une 1re ligne de traitement (5 % ; 41 % en 2e ligne et 26 % en 3e ligne). Le nivolumab représentait le traitement le plus administré (n = 466), suivi du pembrolizumab (n = 48), de l'atezolizumab (n = 19), du durvalumab (n = 11) et d'autres anti-PD1/PD-L1 non précisés (n = 7). Dans la cohorte « EGFR », les résultats d'efficacité ont rapporté un taux de maladie progressive chez 67 % des patients (n = 115), avec une médiane de survie globale de 10,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,7-14,2) et une médiane de survie sans progression de 2,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 1,8-2,7) [MAZIÈRES2019] **(NP4)**.

♦ Populations particulières

- *PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES*

Les essais cliniques randomisés ayant évalué les thérapies ciblées de 1re ligne dans le CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR ont presque tous inclus des patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques et/ou stables, prétraitées ou non localement. À l'exception de rares essais conduits exclusivement sur cette population, les données disponibles sont issues des analyses en sous-groupes pré-spécifiées ou exploratoires. Il est à souligner que ces essais cliniques n'exigeaient pas tous une imagerie cérébrale systématique à l'inclusion et que le type d'examens réalisés pouvait être variable d'un protocole à l'autre (IRM et/ou TDM).

Dix essais cliniques randomisés ayant évalué des ITK anti-EGFR en monothérapie en 1re ligne de traitement ont rapporté des résultats de survie sans progression et/ou de survie globale chez des patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 21.

L'essai pivot **FLAURA**, qui a comparé **l'osimertinib** au géfitinib ou à l'erlotinib sur un effectif de 556 patients, a inclus 116 sujets présentant des métastases asymptomatiques ou stables du système nerveux central[48]. L'imagerie cérébrale n'était pas obligatoire à l'inclusion et était réalisée uniquement pour les sujets avec des métastases cérébrales suspectées ou précédemment confirmées, avec une évaluation possible par IRM ou par TDM. Dans les analyses en sous-groupes pré-spécifiées, l'osimertinib a montré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport aux ITK de 1re génération à la fois chez les patients présentant des métastases du SNC (médianes de SSP : 15,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,1-21,4) *vs* 9,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,0-12,4) ; HR = 0,47 ;

[47] Lisberg A *et al.* A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Naïve Patients with Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2018;13(8):1138-45.

[48] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées étaient éligibles si le traitement chirurgical, la radiothérapie et/ou le traitement corticoïde étaient achevés depuis au moins 2 semaines avant l'initiation du traitement systémique de 1re ligne.

$IC_{95\,\%}$: 0,30-0,74 ; p < 0,001) et les patients ne présentant pas de métastases du SNC (médianes de SSP : 19,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,2-23,5) *vs* 10,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,6-12,3) ; HR = 0,46 ; $IC_{95\,\%}$: 0,36-0,59 ; p < 0,001) [SORIA2018] **(NP2)**. L'amélioration de la survie globale était, quant à elle, non statistiquement significative dans les deux sous-groupes (avec respectivement HR = 0,83 ; $IC_{95\,\%}$: 0,53-1,30 et HR = 0,79 ; $IC_{95\,\%}$: 0,61-1,01) [RAMALINGAM2020] **(NP2)**. Il est à noter qu'une analyse exploratoire pré-spécifiée, réalisée sur un sous-groupe de 128 patients[49] présentant des métastases cérébrales, a également été réalisée afin d'évaluer l'efficacité intracrânienne de l'osimertinib. Sur les 61 patients inclus dans le bras osimertinib et les 67 patients inclus dans le bras comparateur, respectivement 22 et 19 sujets présentaient au moins une métastase cérébrale mesurable (effectif évaluable pour la réponse en post-hoc). Les caractéristiques cliniques étaient globalement bien équilibrées entre les deux groupes de traitement, avec notamment des proportions comparables de patients présentant entre 1 et 3 lésions cérébrales (77 % et 73 %) et de patients prétraités par radiothérapie dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude (25 % et 24 %). Les données d'efficacité démontrent l'activité intracrânienne de l'osimertinib, avec notamment une augmentation significative de la survie sans progression cérébrale (médianes : non atteinte chez les patients traités par osimertinib ($IC_{95\,\%}$: 16,5-NA) *vs* 13,98 mois chez les patients traités par ITK de 1re génération ($IC_{95\,\%}$: 8,3-NA) ; HR = 0,48 ; $IC_{95\,\%}$: 0,26-0,86 ; p = 0,014). Une amélioration du taux de réponse objective intracrânienne a également été rapportée, sans toutefois avoir atteint la significativité statistique (66 % *vs* 43 % (IC non indiqués) ; OR = 2,5 ; $IC_{95\,\%}$: 1,2-5,2 ; p = 0,11). Les résultats complets de l'analyse sont reportés dans le tableau 20. L'analyse de tolérance a rapporté un taux d'effets indésirables similaire entre la population de l'analyse et la population de l'étude FLAURA [REUNGWETWATTANA2018] **(NP2)**.

TABLEAU 20. Résultats de taux de réponse objective (ORR) cérébral, de durée de réponse cérébrale et de survie sans progression (SSP) cérébrale chez les patients présentant des métastases du système nerveux central inclus dans l'étude FLAURA [REUNGWETWATTANA2018] (NP2) (NP4).

Schéma thérapeutique	n	ORR cérébral (%)	ORR cérébral (OR)	Durée de réponse cérébrale (mois)	Taux de SSP cérébrale (%)	SSP cérébrale médiane (mois)	SSP cérébrale (HR)
Ensemble de l'effectif présentant des métastases du système nerveux central (n = 128) (NP2)							
Osimertinib	61	66 (IC non indiqué)	2,5 ($IC_{95\,\%}$: 1,2-5,2) *p = 0,11*	NA ($IC_{95\,\%}$: 11,9-NA)	<u>À 6 mois</u> : 87 ($IC_{95\,\%}$: 74-94) <u>À 12 mois</u> : 77 ($IC_{95\,\%}$: 62-86) <u>À 18 mois</u> : 58 ($IC_{95\,\%}$: 40-72)	NA ($IC_{95\,\%}$: 16,5-NA)	0,48 ($IC_{95\,\%}$: 0,26-0,86) *p = 0,014*
Géfitinib ou erlotinib	67	43 (IC non indiqué)		14,4 ($IC_{95\,\%}$: 7,0-18,7)	<u>À 6 mois</u> : 71 ($IC_{95\,\%}$: 57-81) <u>À 12 mois</u> : 56 ($IC_{95\,\%}$: 42-68) <u>À 18 mois</u> : 40 ($IC_{95\,\%}$: 25-55)	13,9 ($IC_{95\,\%}$: 8,3-NA)	
Part de l'effectif présentant au moins une métastase mesurable du système nerveux central (n = 41) (NP4)							
Osimertinib	22	91 (IC non indiqué)	4,6 ($IC_{95\,\%}$: 0,9-34,9) *p = 0,066*	15,2 ($IC_{95\,\%}$: 4,1-NA)	Non rapporté	Non rapportée	Non rapportée
Géfitinib ou erlotinib	19	68 (IC non indiqué)		18,7 ($IC_{95\,\%}$: 4,2-18,7)	Non rapporté	Non rapportée	

L'essai de phase III **LASER301**, qui a comparé le **lazertinib** au géfitinib sur un effectif de 393 patients, a inclus 99 sujets présentant des métastases asymptomatiques ou stables du système nerveux central[50]. L'analyse en sous-groupes pré-spécifiée rapporte une amélioration significative de la survie sans progression en faveur du

[49] La différence entre les effectifs de patients présentant des métastases cérébrales rapportés dans cette analyse dédiée et dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée de FLAURA présentée dans le paragraphe précédent est liée au chevauchement de l'effectif rapporté par l'investigateur (n = 116) et des données rapportées par le comité de relecture centralisé indépendant (n = 128).

[50] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées étaient éligibles si le traitement chirurgical, la radiothérapie et/ou le traitement corticoïde étaient achevés depuis au moins 2 semaines avant l'initiation du traitement systémique de 1re ligne.

traitement par lazertinib chez les patients avec des métastases cérébrales (médianes de SSP : 16,4 mois *vs* 9,5 mois (IC non indiqués) ; HR = 0,42 ; $IC_{95\,\%}$: 0,26-0,68) et chez les patients sans métastases cérébrales (médianes de SSP : 20,8 mois *vs* 10,9 mois (IC non indiqués) ; HR = 0,44 ; $IC_{95\,\%}$: 0,32-0,60) [CHO2023] **(NP2)**.

Les 5 essais de phase III exclusivement menés en Chine et ayant évalué **l'aumolertinib**, le **befotertinib**, le **furmonertinib**, le **limertinib** et le **rezivertinib** *vs* ITK de 1re génération ont également tous rapporté une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients avec et sans métastases cérébrales, dans des analyses en sous-groupes pré-spécifiées [LU2022] [LU2023] [SHI2022] [SHI2025 - 1] [SHI2025 - 2] **(NP2)**.

L'étude de phase II **LUX-LUNG 7**, qui a comparé **l'afatinib** au géfitinib sur un effectif de 319 patients, a inclus 51 sujets avec des métastases cérébrales non actives[51]. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, l'afatinib a montré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au géfitinib chez les patients avec des métastases cérébrales (médianes de SSP : 12,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,9-13,3) *vs* 10,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,1-12,7) ; HR = 0,74 ; $IC_{95\,\%}$: 0,56-0,98), mais aucun bénéfice chez les patients sans métastases cérébrales (médianes de SSP : 7,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,7-17,0) *vs* 7,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,4-12,8) ; HR = 0,76 ; $IC_{95\,\%}$: 0,41-1,44) [PARK2016] **(NP2)**. Les résultats de survie globale issus de l'analyse en sous-groupes ne rapportent pas de différence significative entre les deux ITK, que ce soit en présence (HR = 1,16 ; $IC_{95\,\%}$: 0,61-2,21) ou en absence (HR = 0,81 ; $IC_{95\,\%}$: 0,61-1,07) de métastases cérébrales [PAZ-ARES2017] **(NP2)**.

Enfin, l'efficacité de **l'afatinib** en fonction de la présence de métastases du système nerveux central a également été évaluée par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine/pemetrexed ou carboplatine/gemcitabine) dans une analyse exploratoire post-hoc combinant les résultats des essais pivot et de phase III **LUX-LUNG 3** et **LUX-LUNG 6**. Ces études avaient inclus respectivement 35 et 46 patients présentant à la fois une mutation commune de l'EGFR (délétion de l'exon 19 et L858R sur l'exon 21) et des métastases cérébrales asymptomatiques et contrôlées[52]. Dans cet effectif, la survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par afatinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec des médianes respectives de 8,21 mois (EI : 4,57-19,12) *vs* 5,39 mois (EI : 3,06-9,69) (HR = 0,50 ; $IC_{95\,\%}$: 0,27-0,95 ; p = 0,0297). Aucune différence significative n'était retrouvée en survie globale (médianes de SG : 22,44 mois (EI : 13,31-35,55) *vs* 24,97 mois (EI : 15,28-38,21) ; HR = 1,14 ; $IC_{95\,\%}$: 0,66-1,94 ; p = 0,6412). Les résultats d'efficacité chez les patients ne présentant pas de métastases cérébrales n'étaient pas présentés. Les résultats de tolérance rapportés pour l'afatinib étaient comparables entre les effectifs avec et sans métastases cérébrales, avec des incidences respectives d'effets indésirables de grades 3-4 de 46,2 % *vs* 49,5 % (LUX-LUNG 3) et de 33 % *vs* 36,4 % (LUX-LUNG 6) [SCHULER2016] **(NP4)**.

TABLEAU 21. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales.

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Bras comparateur	Métastases cérébrales	Nb de patients	SSP (Hazard ratio)	SG (Hazard ratio)
ITK anti-EGFR de 3e génération						
FLAURA [SORIA2018] [RAMALINGAM2020]	Osimertinib*	Géfitinib ou erlotinib	Oui	116	0,47 ($IC_{95\,\%}$: 0,30-0,74)	0,83 ($IC_{95\,\%}$: 0,53-1,30)
			Non	440	0,46 ($IC_{95\,\%}$: 0,36-0,59)	0,79 ($IC_{95\,\%}$: 0,61-1,01)
LASER301 [CHO2023]	Lazertinib	Géfitinib	Oui	99	0,42 ($IC_{95\,\%}$: 0,26-0,68)	Non rapportée
			Non	294	0,44 ($IC_{95\,\%}$: 0,32-0,60)	Non rapportée

[51] Les métastases cérébrales non actives étaient définies par les auteurs comme étant des lésions asymptomatiques et/ou ne nécessitant pas de traitement local au moment de l'inclusion.

[52] Les métastases cérébrales asymptomatiques et contrôlées étaient définies par les auteurs comme étant des lésions définies comme stables depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion et/ou asymptomatiques et/ou ne nécessitant pas un traitement corticoïde ou anti-convulsant et/ou non leptoméningées.

[LU2022] AENEAS‡	Aumolertinib	Géfitinib	Oui	115	0,38 ($IC_{95\%}$: 0,24-0,60)	Non rapportée
			Non	314	0,51 ($IC_{95\%}$: 0,38-0,69)	Non rapportée
[LU2023]‡	Befotertinib	Icotinib	Oui	116	0,48 ($IC_{95\%}$: 0,28-0,84)	Non rapportée
			Non	246	0,49 ($IC_{95\%}$: 0,34-0,71)	Non rapportée
FURLONG [SHI2022]‡	Furmonertinib	Géfitinib	Oui	121	0,50 ($IC_{95\%}$: 0,32-0,80)	Non rapportée
			Non	236	0,42 ($IC_{95\%}$: 0,30-0,59)	Non rapportée
[SHI2025 - 1]‡	Limertinib	Géfitinib	Oui	111	0,35 ($IC_{95\%}$: 0,22-0,56)	Non rapportée
			Non	226	0,50 ($IC_{95\%}$: 0,36-0,69)	Non rapportée
REZOR [SHI2025 - 2]‡	Rezivertinib	Géfitinib	Oui	147	0,52 ($IC_{95\%}$: 0,34-0,80)	Non rapportée
			Non	222	0,46 ($IC_{95\%}$: 0,32-0,65)	Non rapportée
ITK anti-EGFR de 2e génération						
LUX-LUNG 7 [PARK2016] [PAZ-ARES2017]	Afatinib*	Géfitinib	Oui	51	0,76 ($IC_{95\%}$: 0,41-1,44)	1,16 ($IC_{95\%}$: 0,61-2,21)
			Non	268	0,74 ($IC_{95\%}$: 0,56-0,98)	0,81 ($IC_{95\%}$: 0,61-1,07)
LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6 (analyse combinée) [SCHULER2016]	Afatinib*	Cisplatine + pemetrexed ou gemcitabine	Oui	81	0,50 ($IC_{95\%}$: 0,27-0,95)	1,14 ($IC_{95\%}$: 0,66-1,94)
			Non	628	Non rapportée	Non rapportée

** ITK bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Quatre essais cliniques randomisés ayant évalué des ITK anti-EGFR en association à la chimiothérapie en 1re ligne de traitement ont rapporté des résultats de survie sans progression et/ou de survie globale chez des patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 23.

L'essai pivot **FLAURA2**, qui a comparé l'association **osimertinib/sels de platine/pemetrexed** à l'osimertinib sur une population de 557 patients, a inclus un large effectif de patients présentant des métastases neurologiquement stables du système nerveux central (n = 226)[53]. La réalisation d'une imagerie cérébrale était obligatoire à l'inclusion, avec un recours possible à l'IRM ou à la TDM (IRM privilégié en l'absence de contre-indication) et la présence de métastases cérébrales ne constituait pas un critère de stratification. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, l'association osimertinib/chimiothérapie a montré une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à l'osimertinib administré en monothérapie chez les patients présentant des métastases du SNC. Dans cette population, les médianes de survie sans progression étaient respectivement de 24,9 mois ($IC_{95\%}$: 22,0-NA) *vs* 13,8 mois ($IC_{95\%}$: 11,0-16,7) (HR = 0,47 ; $IC_{95\%}$: 0,33-0,66) et les taux de survie globale à 36 mois étaient respectivement de 57 % ($IC_{95\%}$: 48-66) *vs* 40 % ($IC_{95\%}$: 31-49) (HR = 0,72 ; $IC_{95\%}$: 0,52-0,99). Ce bénéfice n'était pas statistiquement significatif chez les patients ne présentant pas de métastases du SNC, avec des médianes de survie sans progression de 27,6 mois ($IC_{95\%}$: 24,7-NA) *vs* 21,0 mois ($IC_{95\%}$: 16,7-30,5) (HR = 0,75 ; $IC_{95\%}$: 0,55-1,03) et des taux de survie globale

[53] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées étaient éligibles si le traitement chirurgical, la radiothérapie et/ou le traitement corticoïde étaient achevés depuis au moins 2 semaines avant l'initiation du traitement systémique de 1re ligne.

à 36 mois de 67 % ($IC_{95\,\%}$: 59-74) *vs* 58 % ($IC_{95\,\%}$: 50-65) (HR = 0,77 ; $IC_{95\,\%}$: 0,57-1,05) [PLANCHARD2023] [JÄNNE2026] **(NP2)**.

De manière similaire à l'étude FLAURA, une analyse exploratoire pré-spécifiée a été réalisée sur un sous-groupe de 222 patients[54] présentant des métastases cérébrales. Sur les 118 patients inclus dans le bras osimertinib/chimiothérapie et les 104 patients inclus dans le bras contrôle, respectivement 40 et 38 sujets présentaient au moins une métastase cérébrale mesurable (effectif évaluable pour la réponse post-hoc). Les effectifs étaient équilibrés entre les bras de traitement, avec notamment des proportions comparables de patients présentant un nombre de métastases du SNC ≥ 2 (55 % et 57 %), de patients présentant un nombre de métastases du SNC ≥ 4 (29 % et 26 %) et de patients prétraités par radiothérapie cérébrale avant leur inclusion dans l'étude (14 % et 17 %). Dans l'ensemble de l'effectif de l'analyse, la survie sans progression cérébrale était améliorée de manière non significative chez les patients traités par l'association osimertinib/chimiothérapie par rapport aux patients traités par osimertinib (médianes : 30,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 28,4-NA) *vs* 27,6 ($IC_{95\,\%}$: 22,1-NA) ; HR = 0,58 ; $IC_{95\,\%}$: 0,33-1,01 ; p = 0,0598). Le taux de réponse objective intracrânienne n'était pas significativement amélioré (OR = 1,19 ; $IC_{95\,\%}$: 0,67-2,14 ; p = 0,5492), mais il est à noter que les taux de réponses complètes étaient de 59 % *vs* 43 % (IC non indiqués) **(NP2)**. Dans l'effectif évaluable pour la réponse en post-hoc, une amélioration significative de la survie sans progression cérébrale était rapportée dans le groupe osimertinib/chimiothérapie par rapport au groupe osimertinib (médianes : non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 23,0-NA) *vs* 17,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,9-NA) ; HR = 0,40 ; $IC_{95\,\%}$: 0,19-0,84 ; p = 0,0157). Comme rapporté dans l'effectif complet, l'amélioration du taux de réponse objective intracrânienne était non significative (OR = 1,06 ; $IC_{95\,\%}$: 0,28-4,00 ; p = 0,9308), avec toutefois des taux de réponse complète de 48 % *vs* 16 % (IC non indiqués) **(NP4)**. Les résultats complets de l'analyse sont reportés dans le tableau 22. L'analyse de tolérance a rapporté un taux d'effets indésirables similaire entre la population de l'analyse et la population générale de l'étude FLAURA2 [JÄNNE2023].

TABLEAU 22. Résultats de taux de réponse objective (ORR) cérébral, de durée de réponse cérébrale et de survie sans progression (SSP) cérébrale chez les patients présentant des métastases du système nerveux central inclus dans l'étude FLAURA2 [JÄNNE2023] (NP2) (NP4).

Schéma thérapeutique	n	ORR cérébral (%)	ORR cérébral (OR)	Durée de réponse cérébrale (mois)	SSP cérébrale médiane (mois)	SSP cérébrale (HR)
Ensemble de l'effectif présentant des métastases du système nerveux central (n = 222) (NP2)						
Osimertinib + sels de platine + pemetrexed	118	73 ($IC_{95\,\%}$: 64-81)	1,19 ($IC_{95\,\%}$: 0,67-2,14)	NA ($IC_{95\,\%}$: 23,8-NA)	30,2 ($IC_{95\,\%}$: 28,4-NA)	0,58 ($IC_{95\,\%}$: 0,33-1,01)
Osimertinib	104	69 ($IC_{95\,\%}$: 59-78)	*p = 0,5492*	26,2 ($IC_{95\,\%}$: 19,4-NA)	27,6 ($IC_{95\,\%}$: 22,1-NA)	*p = 0,0548*
Part de l'effectif présentant au moins une métastase mesurable du système nerveux central (n = 78) (NP4)						
Osimertinib + sels de platine + pemetrexed	40	88 (IC non indiqués)	1,06 ($IC_{95\,\%}$: 0,28-4,00)	NA ($IC_{95\,\%}$: 21,6-NA)	NA ($IC_{95\,\%}$: 23,0-NA)	0,40 ($IC_{95\,\%}$: 0,19-0,84)
Osimertinib	38	87 (IC non indiqués)	*p = 0,9308*	20,9 ($IC_{95\,\%}$: 12,6-NA)	17,3 ($IC_{95\,\%}$: 13,9-NA)	*p = 0,0157*

Dans l'essai de phase III **NEJ009**, qui a évalué l'association **géfitinib/carboplatine/pemetrexed** par rapport au géfitinib administré seul, 88 patients présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques sur un effectif total de 345 patients. Dans l'analyse en sous-groupes exploratoire, la combinaison a montré une amélioration significative de la survie sans progression à la fois chez les patients avec des métastases cérébrales (HR = 0,32 ; $IC_{95\,\%}$: 0,19-0,53) ou sans métastases cérébrales (HR = 0,49 ; $IC_{95\,\%}$: 0,37-0,64) [HOSOMI2020] **(NP4)**. La survie globale n'était, quant à elle, pas significativement augmentée dans les deux sous-groupes (avec respectivement : HR = 0,73 ; $IC_{95\,\%}$: 0,47-1,16 et HR = 0,79 ; $IC_{95\,\%}$: 0,58-1,07) [MIYAUCHI2022] **(NP4)**.

[54] La différence entre les effectifs de patients présentant des métastases cérébrales rapportés dans cette analyse dédiée et dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée de FLAURA2 présentée dans le paragraphe précédent est liée au chevauchement de l'effectif rapporté par l'investigateur (n = 226) et des données rapportées par le comité de relecture centralisé indépendant (n = 222).

L'essai de phase III de Noronha *et al.*, qui a comparé la même association **géfitinib/carboplatine/pemetrexed** au géfitinib sur un effectif de 350 patients, a inclus 64 sujets présentant des métastases cérébrales (critères d'inclusion et d'exclusion non précisés). Les résultats rapportés dans l'analyse en sous-groupes exploratoire faisaient également état d'un bénéfice de la combinaison en survie sans progression, chez les patients avec des métastases cérébrales (HR = 0,53 ; $IC_{95\,\%}$: 0,29-0,98) et chez les patients sans métastases cérébrales (HR = 0,51 ; $IC_{95\,\%}$: 0,38-0,68) [NORONHA2020] **(NP4)**.

Enfin, un essai clinique randomisé de phase III, **GAP BRAIN**, a été spécifiquement conduit dans plusieurs centres en Chine dans l'objectif d'évaluer l'association **géfitinib/sels de platine/pemetrexed** en 1re ligne de traitement des CBNPC de stade IV chez des patients présentant des métastases cérébrales. À cet effet, il a inclus 161 patients d'un âge médian de 55 ans (bornes : 26-80), en bon état général (PS 0-1), dont une grande majorité présentait une mutation commune de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou L858R sur l'exon 21 (seuls 6 patients présentaient une mutation non commune). Les patients inclus étaient randomisés 1:1 en ouvert entre : - un bras expérimental par géfitinib (250 mg/jour) administré en association avec un doublet de cisplatine (75 mg/m²) ou de nédaplatine (80 mg/m²) et de pemetrexed (500 mg/m²) (4 à 6 cycles de 4 semaines, suivis d'une maintenance par pemetrexed) ; - et un bras comparateur par géfitinib en monothérapie (250 mg/jour). La proportion de patients avec un nombre de métastases cérébrales ≥ 4 était un peu moins élevée dans le bras expérimental (56,8 %) que dans le bras comparateur (65,0 %). À l'issue d'un suivi médian de 21,1 mois (EI : 13,5-31,8), la survie sans progression et la survie globale étaient significativement augmentées chez les patients traités par l'association géfitinib/chimiothérapie par rapport aux patients traités par géfitinib seul, avec des médianes de SPP de 16,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,4-18,2) *vs* 9,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,3-10,8) (HR = 0,39 ; $IC_{95\,\%}$: 0,27-0,58 ; p < 0,001) et des médianes de SG de 35,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 28,3-41,7) *vs* 28,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 23,2-34,5) (HR = 0,65 ; $IC_{95\,\%}$: 0,43-0,99 ; p = 0,04). Les résultats d'efficacité intracrânienne ont rapporté un bénéfice significatif de la combinaison sur la survie sans progression cérébrale (médianes : 15,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,3-16,9) *vs* 9,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,0-10,2) ; HR = 0,36 ; $IC_{95\,\%}$: 0,25-0,53 ; p < 0,001) et sur le taux de réponse objectif intracrânien (85,0 % ($IC_{95\,\%}$: 77,0-93,0) *vs* 63,0 % ($IC_{95\,\%}$: 52,2-73,7) ; OR = 3,33 ; $IC_{95\,\%}$: 1,56-7,14 ; p = 0,002). L'analyse de tolérance a rapporté une incidence d'effets indésirables de grade ≥ 3 de 40,0 % dans le groupe géfitinib/chimiothérapie et de 21,0 % dans le groupe géfitinib [HOU2023] **(NP1)**.

TABLEAU 23. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/chimiothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales.

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Bras comparateur	Métastases cérébrales	Nb de patients	SSP (Hazard ratio)	SG (Hazard ratio)
FLAURA2 [PLANCHARD2023]	Osimertinib + sels de platine + pemetrexed*	Osimertinib	Oui	226	0,47 ($IC_{95\,\%}$: 0,33-0,66)	0,72 ($IC_{95\,\%}$: 0,52-0,99)
			Non	331	0,75 ($IC_{95\,\%}$: 0,55-1,03)	0,77 ($IC_{95\,\%}$: 0,57-1,05)
NEJ009 [HOSOMI2020] [MIYAUCHI2022]‡	Géfitinib + carboplatine + pemetrexed	Géfitinib	Oui	88	0,32 ($IC_{95\,\%}$: 0,19-0,53)	0,73 ($IC_{95\,\%}$: 0,47-1,16)
			Non	254	0,49 ($IC_{95\,\%}$: 0,37-0,64)	0,79 ($IC_{95\,\%}$: 0,58-1,07)
[NORONHA2020]‡	Géfitinib + carboplatine + pemetrexed	Géfitinib	Oui	64	0,53 ($IC_{95\,\%}$: 0,29-0,98)	Non rapportée
			Non	286	0,51 ($IC_{95\,\%}$: 0,38-0,68)	Non rapportée
GAP BRAIN [HOU2023]‡	Géfitinib + sels de platine + pemetrexed	Géfitinib	Oui	161	0,39 ($IC_{95\,\%}$: 0,27-0,58)	0,65 ($IC_{95\,\%}$: 0,43-0,99)

** Associations ITK/chimiothérapie bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Un essai clinique randomisé ayant évalué un ITK anti-EGFR en association à un anticorps bispécifique EGFR-MET en 1re ligne de traitement a rapporté des résultats de survie sans progression chez des patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion. Ses principaux résultats sont reportés dans le tableau 24.

L'essai de phase III **MARIPOSA**, qui a comparé l'association **amivantamab/lazertinib** à l'osimertinib administré seul sur une population de 858 patients, a inclus un large effectif de patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou stables[55] (n = 350). La réalisation d'une imagerie cérébrale était obligatoire à l'inclusion (IRM uniquement) et la présence de métastases cérébrales constituait un critère de stratification. Contrairement aux études FLAURA et FLAURA2, la proportion de patients dont les lésions avaient été prétraitées localement n'était pas rapportée. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, l'association amivantamab/lazertinib a montré un bénéfice significatif en survie sans progression chez les patients avec et sans métastases cérébrales, avec des rapports de risques instantanés identiques entre les deux sous-groupes (respectivement HR = 0,69 ; $IC_{95\,\%}$: 0,53-0,92 et HR= 0,69 ; $IC_{95\,\%}$: 0,53-0,89) [CHO2024] **(NP2)**. En survie globale, il est à noter que l'association présentait un bénéfice significatif chez les sujets avec métastases cérébrales (HR = 0,67 ; $IC_{95\,\%}$: 0,50-0,90), mais non significatif chez les sujets sans métastases cérébrales (HR = 0,82 ; $IC_{95\,\%}$: 0,62-1,08). L'analyse menée sur l'effectif de patients avec des métastases cérébrales rapporte une tendance favorable, mais non statistiquement significative, en survie sans progression cérébrale pour l'association amivantamab/lazertinib par rapport à l'osimertinib, avec des médianes respectives de 25,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,1-29,5) *vs* 22,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 18,4-26,9) (HR = 0,79 ; $IC_{95\,\%}$: 0,61-1,02). Une réponse objective intracrânienne a été confirmée chez respectivement 69 % ($IC_{95\,\%}$: 62-76) et 70 % ($IC_{95\,\%}$: 63-76) des patients dans chaque groupe, avec des durées de réponse cérébrale médianes de 35,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 25,8-NA) *vs* 29,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 23,9-34,1) [YANG2025-2] **(NP2)**.

TABLEAU 24. Résultats de survie sans progression (SSP) dans l'étude de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/anticorps bispécifique en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales.

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Bras comparateur	Métastases cérébrales	Nb de patients	SSP (Hazard ratio)	SG (Hazard ratio)
MARIPOSA [CHO2024] [YANG2025-2]	Amivantamab + lazertinib*	Osimertinib	Oui	350	0,69 ($IC_{95\,\%}$: 0,53-0,92)	Non rapportée
			Non	508	0,69 ($IC_{95\,\%}$: 0,53-0,89)	0,82 ($IC_{95\,\%}$: 0,62-1,08)

** Associations ITK/anticorps bispécifiques bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

Quatre essais cliniques randomisés ayant évalué des ITK anti-EGFR en association à un anti-VEGF en 1re ligne de traitement ont rapporté des résultats de survie sans progression et/ou de survie globale chez des patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 25.

L'essai de phase II **RAMOSE**, qui a comparé l'association **ramucirumab/osimertinib** à l'osimertinib administré seul sur un effectif de 139 patients, a inclus 64 sujets présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou stables[56]. L'analyse exploratoire conduite en sous-groupes a rapporté une amélioration non significative de la survie sans progression à la fois chez les patients présentant des métastases cérébrales (HR = 0,65 ; $IC_{95\,\%}$: 0,32-1,31) et chez ceux n'en présentant pas (HR = 0,46 ; $IC_{95\,\%}$: 0,20-1,02) [LE2025] **(NP4)**.

Parmi les essais cliniques ayant comparé l'association **bevacizumab/erlotinib** à l'erlotinib administré seul, l'essai de phase III **NEJ026** a inclus 72 sujets avec des métastases asymptomatiques du système nerveux central sur

[55] Les métastases cérébrales asymptomatiques ou stables pouvaient inclure les lésions prétraitées un traitement local radical (radiothérapie ou chirurgie) depuis au moins 2 semaines avant la randomisation, ainsi que les lésions ne nécessitant pas de traitement corticoïde ou en cours de traitement avec une dose ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent depuis au moins 2 semaines avant la randomisation.

[56] Les métastases cérébrales stables étaient définies par les auteurs comme étant des lésions ne nécessitant pas de traitement corticoïde ou en cours de traitement avec une dose stable ou décroissante ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent.

un effectif total de 224 patients. Dans l'analyse en sous-groupes exploratoire, l'association bevacizumab/erlotinib a montré une amélioration de la survie sans progression significative chez les patients sans métastases cérébrales (HR = 0,56 ; $IC_{95\,\%}$: 0,35-0,90) et non significative chez les patients avec des métastases cérébrales (HR = 0,78 ; $IC_{95\,\%}$: 0,42-1,43) [SAITO2019] **(NP4)**. Aucun bénéfice n'a été retrouvé en survie globale, en présence comme en absence de métastases cérébrales (respectivement HR = 0,839 ; $IC_{95\,\%}$: 0,432-1,629 et HR = 1,107 ; $IC_{95\,\%}$: 0,682-1,795) [KAWASHIMA2022] **(NP4)**.

L'essai de phase III **ARTEMIS-CTONG1509**, qui étudiait le même protocole thérapeutique sur une population de 311 patients, a inclus 91 sujets avec des métastases cérébrales (critères d'inclusion et d'exclusion non précisés). Dans l'analyse en sous-groupes exploratoire, l'association **bevacizumab/erlotinib** a montré une amélioration de la survie sans progression par rapport à l'erlotinib chez les patients avec et sans métastases cérébrales (respectivement HR = 0,48 ; $IC_{95\,\%}$: 0,27-0,84 et HR = 0,57 ; $IC_{95\,\%}$: 0,40-0,80) [ZHOU2021] **(NP4)**.

Enfin, l'essai de phase II **ACTIVE-CTONG1706**, qui a évalué l'association **apatinib/géfitinib** *vs* placebo/géfitinib, a inclus 92 patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou stables[57] au sein de son effectif de 313 patients. Dans l'analyse en sous-groupes exploratoire, la combinaison n'a pas montré d'efficacité en survie sans progression chez les patients avec des métastases cérébrales (HR = 0,91 ; $IC_{95\,\%}$: 0,50-1,64). Elle a, en revanche, montré un bénéfice significatif sur ce critère chez les patients qui ne présentaient pas de métastases cérébrales (HR = 0,65 ; $IC_{95\,\%}$: 0,46-0,92) [ZHAO2021] **(NP4)**.

TABLEAU 25. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué une association ITK anti-EGFR/anti-VEGF en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales.

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Bras comparateur	Métastases cérébrales	Nb de patients	SSP (Hazard ratio)	SG (Hazard ratio)
Associations ramucirumab/ITK anti-EGFR						
RAMOSE [LE2025]	Ramucirumab + osimertinib	Osimertinib	Oui	64	0,65 ($IC_{95\,\%}$: 0,32-1,31)	Non rapportée
			Non	75	0,46 ($IC_{95\,\%}$: 0,20-1,02)	Non rapportée
Associations bevacizumab/ITK anti-EGFR						
NEJ026 [SAITO2019] [KAWASHIMA2022]‡	Bevacizumab + erlotinib*	Erlotinib	Oui	72	0,78 ($IC_{95\,\%}$: 0,42-1,43)	0,839 ($IC_{95\,\%}$: 0,432-1,629)
			Non	152	0,56 ($IC_{95\,\%}$: 0,35-0,90)	1,107 ($IC_{95\,\%}$: 0,682-1,795)
ARTEMIS-CTONG1509 [ZHOU2021]‡	Bevacizumab + erlotinib*	Erlotinib	Oui	91	0,48 ($IC_{95\,\%}$: 0,27-0,84)	Non rapportée
			Non	220	0,57 ($IC_{95\,\%}$: 0,40-0,80)	Non rapportée
Associations apatinib/ITK anti-EGFR						
ACTIVE-CTONG1706 [ZHAO2021]‡	Apatinib + géfitinib	Géfitinib	Oui	92	0,91 ($IC_{95\,\%}$: 0,50-1,64)	Non rapportée
			Non	221	0,65 ($IC_{95\,\%}$: 0,46-0,92)	Non rapportée

** Associations ITK/anti-VEGF bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

[57] Les métastases cérébrales stables étaient définies par les auteurs comme étant des lésions dont le traitement local était achevé depuis au moins 21 jours, sans signe d'hémorragie cérébrale à l'imagerie.

Deux méta-analyses en réseau, menées sur la base des essais cliniques randomisés, ont cherché à identifier les schémas thérapeutiques les plus efficaces en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec mutations communes de l'EGFR chez les patients présentant des métastases cérébrales.

En l'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais randomisés, ces méta-analyses ont permis d'effectuer des comparaisons indirectes entre plusieurs types de schémas thérapeutiques (osimertinib *vs* ITK de 2e génération, osimertinib *vs* associations contenant un ITK, osimertinib/chimiothérapie *vs* autres associations…). Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 26 [MA2024] [DAI2020] **(NP4)**.

La publication de Ma *et al*. rapporte notamment dans sa comparaison indirecte que le traitement par une association ITK de 3e génération/chimiothérapie (osimertinib/sels de platine/pemetrexed) est associé à sune augmentation significative de la survie sans progression et de la survie globale chez les patients présentant des métastases cérébrales par rapport aux ITK de 3e génération administrés en monothérapie (aumolertinib, befotertinib, furmonertinib, lazertinib, osimertinib, zorifertinib) (HR pour la SSP = 2,13 ($IC_{95\,\%}$: 1,28-3,54) ; HR pour la SG : 1,69 ($IC_{95\,\%}$: 1,14-3,40)). Les classements des scores SUCRA (surface sous la courbe des classements cumulatifs) suggèrent que cette association constitue le schéma thérapeutique le plus efficace pour la survie sans progression (94,0 %) et pour la survie globale (93,5 %) dans ce sous-groupe. Aucune différence significative n'a été retrouvée en survie sans progression chez les patients présentant des métastases cérébrales en comparant indirectement les associations ITK de 3e génération/chimiothérapie (osimertinib/sels de platine/pemetrexed) et ITK/anticorps bispécifique EGFR-MET (amivantamab/lazertinib) (HR = 0,68 ; $IC_{95\,\%}$: 0,34-1,36) [MA2024] **(NP4)**.

TABLEAU 26. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les schémas thérapeutiques en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R) chez les patients présentant des métastases cérébrales.

Nom de l'étude	Protocoles de traitement	Essais cliniques inclus	Nb de patients	Résultats des méta-analyses en réseau et classement des schémas thérapeutiques
[MA2024]	**ITK en monothérapie :** Afatinib Aumolertinib Befotertinib Furmonertinib Lazertinib Osimertinib Zorifertinib **ITK en association avec une chimiothérapie :** Géfitinib/SdP/pemetrexed Osimertinib/SdP/pemetrexed **ITK en association avec un anticorps anti-VEGF :** Afatinib/bevacizumab Erlotinib/bevacizumab Osimertinib/bevacizumab Osimertinib/ramucirumab **ITK en association avec un ITK anti-VEGF :** Géfitinib/apatinib **ITK en association avec un anticorps bispécifique :** Amivantamab/lazertinib	**ITK en monothérapie :** AENEAS EVEREST FLAURA FURLONG LASER301 Lu *et al*. 2023 LUX-LUNG 7 **ITK en association avec une chimiothérapie :** FLAURA2 GAP BRAIN NEJ009 Noronha *et al*. 2020 **ITK en association avec un anti-VEGF :** NEJ026 ARTEMIS-CTONG1509 Ninomiya *et al*. 2023 OSIRAM-1 RAMOSE WJOG9717L Youngjoo *et al*. 2022	2 682	**Résultats significatifs pour la SSP :** • ITK de 3e génération + CT > ITK de 3e génération (HR = 2,13 ; $IC_{95\,\%}$: 1,28-3,54) • ITK de 3e génération + CT > ITK de 2e génération (HR = 3,39 ; $IC_{95\,\%}$: 1,36-8,46) • ITK de 3e génération + CT > ITK de 1re génération (HR = 4,46 ; $IC_{95\,\%}$: 2,57-7,72) • ITK de 3e génération + CT > ITK de 1re génération + bevacizumab (HR = 0,38 ; $IC_{95\,\%}$: 0,20-0,76) • ITK de 3e génération + CT > ITK de 1re génération + ITK anti-VEGF (HR = 0,25 ; $IC_{95\,\%}$: 0,10-0,60) • ITK + anticorps bispécifique > ITK de 1re génération + ITK anti-VEGF (HR = 0,36 ; $IC_{95\,\%}$: 0,15-0,86) • ITK + anticorps bispécifique > ITK de 1re génération (HR = 3,04 ; $IC_{95\,\%}$: 1,83-5,05) **Résultats non significatifs pour la SSP :** • ITK de 3e génération + CT *vs* ITK + anticorps bispécifique (HR = 0,68 ; $IC_{95\,\%}$: 0,34-1,36) **Classement scores SUCRA pour la SSP :** 1/ ITK de 3e génération + CT (94,0 %) 2/ ITK de 3e génération + ramucirumab (74,0 %) 3/ ITK + anticorps bispécifique (72,4 %) 4/ ITK de 1re génération + CT (67,0 %) 5/ ITK de 2e génération + bevacizumab (65,4 %) 6/ ITK de 3e génération + bevacizumab (58,3 %)

[MA2024] *(suite)*		**ITK en association avec un ITK anti-VEGF :** ACTIVE-CTONG1706 **ITK en association avec un anticorps bispécifique :** MARIPOSA		**Résultats significatifs pour la SG :** • ITK de 3e génération + CT > ITK de 3e génération (HR = 1,69 ; IC95 % : 1,14-3,40) • ITK de 3e génération + CT > ITK de 1re génération (HR = 1,97 ; IC95 % : 1,07-1,98) **Classement scores SUCRA pour la SG :** 1/ ITK de 3e génération + CT (93,5 %) 2/ ITK de 1re génération + CT (72,6 %) 3/ ITK de 1re génération + bevacizumab (56,2 %) 4/ ITK de 3e génération (43,6 %) 5/ ITK de 1re génération (19,2 %) 6/ ITK de 2e génération (15,1 %)
[DAI2020]	**ITK en monothérapie :** Afatinib Erlotinib Géfitinib Osimertinib **ITK en association avec une chimiothérapie :** Géfitinib/SdP/pemetrexed **ITK en association avec un anticorps anti-VEGF :** Erlotinib/bevacizumab **Chimiothérapie :** Cisplatine/gemcitabine Cisplatine/pemetrexed	**ITK en monothérapie :** FLAURA LUX-LUNG 3 LUX-LUNG 6 LUX-LUNG 7 **ITK en association avec une chimiothérapie :** NEJ009 **ITK en association avec un anti-VEGF :** NEJ026	417	**Résultats significatifs pour la SSP :** • Aucun résultat significatif avec p < 0,05 **Résultats non significatifs pour la SSP :** • Géfitinib + CT *vs* osimertinib (HR = 0,84 ; IC95 % : 0,34-2,11) • Géfitinib + CT *vs* géfitinib ou erlotinib (HR = 0,84 ; IC95 % : 0,34-2,11) • Géfitinib + CT *vs* erlotinib/bevacizumab (HR = 0,68 ; IC95 % : 0,28-1,67) • Géfitinib + CT *vs* afatinib (HR = 0,69 ; IC95 % : 0,28-1,71) **Probabilités de classement pour la SSP :** 1/ Géfitinib + CT (57 %) 2/ Osimertinib (37 %)
				Résultats significatifs pour la SG : • Aucun résultat significatif avec p < 0,05 **Résultats non significatifs pour la DG :** • Géfitinib + CT *vs* osimertinib (HR = 0,91 ; IC95 % : 0,60-1,37) • Géfitinib + CT *vs* géfitinib ou erlotinib (HR = 0,84 ; IC95 % : 0,0,62-1,13) • Géfitinib + CT *vs* afatinib (HR = 0,78 ; IC95 % : 0,49-1,25) **Probabilités de classement pour la SG :** 1/ Géfitinib + CT (47 %)

CT : chimiothérapie • SdP : sels de platine.

L'intérêt du recours à une radiothérapie cérébrale associée à un traitement de 1re ligne par ITK anti-EGFR a également été évalué dans de nombreuses études rétrospectives.

Une méta-analyse publiée en 2023, et regroupant 24 études rétrospectives comparatives, a cherché à évaluer l'efficacité des ITK associés à une radiothérapie cérébrale par rapport aux ITK administrés seuls chez des patients naïfs de traitement et présentant un CBNPC avec une mutation de l'EGFR et des métastases cérébrales. À cet effet, elle a inclus un effectif total de 3 184 patients, parmi lesquels 1 515 sujets avaient été traités par ITK/radiothérapie et 1 669 sujets avaient été traités uniquement par ITK. La majorité des études incluses ont été conduites en Asie (23/24). Leurs effectifs étaient de 55 participants en médiane (EI : 38-66) dans les bras de traitements par ITK/radiothérapie et de 60 participants (EI : 40-88) dans les bras de traitement par ITK seul. Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre les deux groupes pour les proportions d'hommes (34 % *vs* 32 %), de non-fumeurs (48 % *vs* 51 %), de scores ECOG ≥ 2 (35 % *vs* 36 %), de mutations de l'EGFR par délétion de l'exon 19 (41 % *vs* 37 %) et de patients présentant un nombre de métastases cérébrales ≤ 3 (17 % *vs* 22 %). La proportion de patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques était, en revanche, plus faible dans le groupe ITK/radiothérapie (34 %) que dans le groupe ITK seul (55 %). Les ITK anti-EGFR administrés étaient le géfitinib, l'erlotinib, l'icotinib ou l'afatinib en monothérapie. Les protocoles de radiothérapie consistaient exclusivement en une radiothérapie encéphalique en totalité dans 7 études (n = 376) et soit en une radiothérapie encéphalique en totalité, soit en une radiothérapie en conditions

stéréotaxiques dans 17 études (n = 1 139, répartition totale non précisée), tous réalisés avant la survenue d'une progression systémique ou cérébrale pendant le traitement de 1re ligne par ITK. Le séquençage thérapeutique par rapport au traitement systémique n'était pas précisé. Le temps de suivi médian pour l'ensemble des études était de 22 mois (EI : 18-31). Les résultats de la méta-analyse rapportent une augmentation significative de la survie globale chez les patients traités par ITK/radiothérapie par rapport aux patients traités par ITK seul (HR = 0,75 ; $IC_{95\,\%}$: 0,64-0,88 ; p = 0,0005 ; n = 3 142 ; 23 études ; I^2 = 58 %). La survie sans progression cérébrale (HR = 0,61 ; $IC_{95\,\%}$: 0,52-0,72 ; p < 0,00001 ; n = 2 612 ; 20 études ; I^2 = 62), le taux de réponse objective intracrânienne (OR = 1,70 ; $IC_{95\,\%}$: 1,26-2,29 ; n = 1 295 ; 11 études ; I^2 = 24 %) et le taux de contrôle tumoral cérébral (OR = 2,45 ; $IC_{95\,\%}$: 1,37-4,39 ; n = 1 006 ; 9 études ; I^2 = 49 %) étaient également significativement améliorés. Les données de survie globale et de survie sans progression cérébrale rapportées chez plusieurs sous-groupes sont détaillées dans le tableau 27. Le bénéfice en survie globale de l'association ITK/radiothérapie par rapport à l'ITK seul n'était significatif que chez les patients présentant plus de 3 métastases cérébrales (HR = 0,58 ; $IC_{95\,\%}$: 0,37-0,93 ; n = 161 ; 2 études ; I^2 = 0 %) et chez les patients présentant des lésions asymptomatiques (HR = 0,68 ; $IC_{95\,\%}$: 0,51-0,90 ; n = 320 ; 3 études ; I^2 = 0 %). Le bénéfice en survie sans progression cérébrale était quant à lui significatif quel que soit le nombre de métastases cérébrales [SONG2023] **(NP4)**.

TABLEAU 27. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans les sous-groupes de patients présentant des métastases cérébrales traités par ITK anti-EGFR/radiothérapie cérébrale *vs* ITK anti-EGFR seul dans la méta-analyse de Song *et al.* [SONG2023] (NP4).

Sous-groupes	**Résultats de survie globale**				**Résultats de survie sans progression cérébrale**			
	Nb d'études	**Nb de patients**	**Hazard ratio**	**I^2**	**Nb d'études**	**Nb de patients**	**Hazard ratio**	**I^2**
Symptomatologie des métastases cérébrales								
Asymptomatiques	3	320	0,68 ($IC_{95\,\%}$: 0,51-0,90)	0 %	4	253	0,75 ($IC_{95\,\%}$: 0,30-1,88)	87 %
Symptomatiques	-	-	Non rapportée	-	5	427	0,78 ($IC_{95\,\%}$: 0,59-1,03)	35 %
Nombre de métastases cérébrales								
≤ 3	2	189	0,64 ($IC_{95\,\%}$: 0,28-1,43)	45 %	4	283	0,61 ($IC_{95\,\%}$: 0,44-0,85)	0%
> 3	2	161	0,58 ($IC_{95\,\%}$: 0,37-0,93)	0 %	5	423	0,58 ($IC_{95\,\%}$: 0,40-0,84)	48 %
Mutation de l'EGFR								
Délétion de l'exon 19	2	152	0,74 ($IC_{95\,\%}$: 0,41-1,34)	0 %	4	283	0,82 ($IC_{95\,\%}$: 0,47-1,44)	61 %
L858R sur l'exon 21	2	199	0,64 ($IC_{95\,\%}$: 0,20-2,05)	83 %	4	318	0,64 ($IC_{95\,\%}$: 0,39-1,07)	65 %

Le groupe de travail rappelle la question des patients avec une mutation de l'EGFR présentant des lésions leptoméningées. Si deux études de phase I-II ont été menées récemment pour évaluer l'activité de l'osimertinib dans cette population (BLOOM[58] et BLOSSOM[59]), elles concernaient des effectifs de patients ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes de traitement systémique (ITK et/ou chimiothérapie) et n'ont, de ce fait, pas satisfait aux critères d'inclusion à cette synthèse des données.

[58] Yang JCH *et al.* Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. J Clin Oncol. 2020;38(6):538-47.

[59] Park S *et al.* Phase II Efficacy and Safety of 80 mg Osimertinib in Patients With Leptomeningeal Metastases Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation–Positive Non–Small Cell Lung Cancer (BLOSSOM). J Clin Oncol. 2024;42(23):2747-2756.

- *PATIENTS ÂGÉS*

- Si le concept de « vieillesse » revêt d'autres dimensions que l'âge, l'âge de 75 ans constitue le seuil retenu dans le cadre de la médecine oncogériatrique en France[60,61].
- Les patients âgés constituent une population particulière sous-représentée dans les essais cliniques en oncologie thoracique. Les principales études pivot proposent classiquement un *cut-off* à 65 ans non approprié, rappelle le groupe de travail, pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque des thérapies étudiées dans cette population : - les patients ≥ 75 ans y sont peu représentés, très sélectionnés et non représentatifs de la population âgée retrouvée dans la pratique clinique (absence ou faible nombre de comorbidités, bon état général) ; - les analyses en sous-groupes ne permettent pas à elles-seules d'établir de conclusions sur le sujet.

Les RCP d'AMM des thérapies ciblées en monothérapie ou en combinaison précisent : - que les patients ≥ 65 ans traités par **osimertinib** peuvent avoir un risque plus élevé de présenter des effets indésirables de grade ≥ 3 et qu'une surveillance étroite est recommandée chez ces patients ; - que des effets indésirables de grade ≥ 3 et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été plus fréquemment rapportés chez les patients ≥ 65 ans que chez les patients < 65 ans traités par **lazertinib**, avec des taux d'interruption de traitement et de réduction de dose similaires (données limitées chez les patients ≥ 75 ans) ; - que des effets indésirables de grade ≥ 3 et des effets indésirables graves de tous grades ont été plus fréquemment rapportés chez les patients ≥ 70 ans que chez les patients < 70 ans traités par **ramucirumab/erlotinib** - que, dans l'ensemble, aucune différence en termes de sécurité n'a été observée entre les patients ≥ 65 ans et les patients < 65 ans traités par **amivantamab** (données limitées chez les patients ≥ 75 ans)[62]. Aucune précaution d'emploi relative à l'âge des patients n'est précisée dans les RCP pour **l'afatinib**, le **géfitinib** et **l'erlotinib** administrés en monothérapie[63].

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans les RCP d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Au total, seules 5 études pivot ou essais randomisés de phase II/III ayant évalué les thérapies ciblées anti-EGFR en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique apportent des données spécifiques aux patients âgés ≥ 75 ans. Les faibles effectifs concernés, le caractère non représentatif de la pratique clinique des patients inclus et la nature des données issues d'analyses en sous-groupes (pré-spécifiées ou exploratoires) ne permettent pas d'établir de conclusions formelles sur la base de ces essais.

Aucun des essais inclus dans cette synthèse des données ayant évalué les ITK anti-EGFR en monothérapie ou en association à la chimiothérapie ne présentait de résultats d'efficacité chez les patients âgés ≥ 75 ans en analyse de sous-groupes.

Quatre essais ayant évalué une association ITK anti-EGFR/anti-VEGF en 1re ligne ont rapporté des données chez les patients âgés. L'étude RELAY a rapporté dans son analyse en sous-groupes pré-spécifiée un effet délétère en survie globale de l'association **ramucirumab/erlotinib** par rapport à l'erlotinib administré avec un placebo chez les patients ≥ 70 ans (médianes de SG : 42,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,7-46,0) *vs* 51,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 36,3-NA) ; HR = 1,63 ; $IC_{95\,\%}$: 1,05-2,53 ; n = 123) et chez les patients ≥ 75 ans (médianes de SG : 34,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 18,0-45,4) *vs* 36,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 18,7-NA), HR = 1,55 ; $IC_{95\,\%}$: 0,85-2,82 ; n = 58) [NAKAGAWA2025] **(NP2)**. L'étude JO25567 a rapporté dans son analyse en sous-groupes exploratoire une amélioration non statistiquement significative de la survie globale chez les patients ≥ 75 ans en faveur du traitement par **bevacizumab/erlotinib** par rapport

[60] Institut national du cancer. Enjeux éthiques en oncogériatrie. La personne âgée est-elle toujours respectée ? Avis du comité de déontologie et d'éthique de l'Institut national du cancer. Avril 2022.

[61] Institut national du cancer. Fiche de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Socle commun. Août 2015.

[62] Résumés des caractéristiques des produits (RCP) TAGRISSO®, LAZCLUZE®, CYRAMZA® et RYBREVANT®.

[63] Résumés des caractéristiques des produits (RCP) GIOTRIF®, IRESSA® et TARCEVA®.

à l'erlotinib administré seul (HR = 0,61 ; $IC_{95\,\%}$: 0,20-1,88 ; n = 27) [YAMAMOTO2021] **(NP4)**. Dans l'étude NEJ026, l'association **bevacizumab/erlotinib** a également montré une amélioration non significative de la survie globale (HR = 0,776 ; $IC_{95\,\%}$: 0,273-2,209) et de la survie sans progression (HR = 0,54 ; $IC_{95\,\%}$: 0,19-1,57) par rapport à l'erlotinib chez les patients ≥ 75 ans (n = 53) [SAITO2019] [KAWASHIMA2022] **(NP4)**. Enfin, l'essai WJOG9717L, qui a comparé l'association **bevacizumab/osimertinib** à l'osimertinib administré seul, n'a pas rapporté de différence significative en survie sans progression entre les deux traitements chez les patients ≥ 75 ans (HR = 1,107 ; $IC_{95\,\%}$: 0,387-3,161 ; n = 28) [KENMOTSU2022] **(NP4)**. Il est toutefois à souligner que les résultats rapportés dans chacun de ces essais ne présentaient pas non plus de significativité statistique dans les effectifs de patients âgés de moins de 75 ans – à l'exception de la survie sans progression dans l'essai NEJ026 (HR = 0,61 ; $IC_{95\,\%}$: 0,41-0,91 ; n = 181) [SAITO2019] **(NP4)**. Il faut également noter que les effectifs de patients âgés de plus de 75 ans était très limités par rapport aux autres catégories d'âge représentées dans chaque étude, ce qui impacte la puissance statistique des résultats dans ces populations.

Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée de l'essai MARIPOSA, le bénéfice en survie globale et en survie sans progression de l'association **amivantamab/lazertinib** n'était pas statistiquement significatif par rapport à l'osimertinib chez les patients ≥ 75 ans (pour la SG : HR = 0,79 ($IC_{95\,\%}$: 0,47-1,33) ; pour la SSP : HR = 0,77 ($IC_{95\,\%}$: 0,46-1,30) ; n = 104), contrairement aux résultats rapportés chez les patients de moins de 75 ans (pour la SG : HR = 0,75 ($IC_{95\,\%}$: 0,60-0,93) ; pour la SSP : HR = 0,70 ($IC_{95\,\%}$: 0,57-0,85) ; n = 754) [CHO2024] [YANG2025-2] **(NP2)**.

Il est à souligner que l'essai non comparatif de phase II SPIRAL-0 a évalué l'osimertinib en 1re ligne de traitement sur un effectif de patients ≥ 75 ans et que l'essai non comparatif de phase II d'Imai *et al*. a évalué l'afatinib sur un effectif de patients ≥ 70 ans. Cependant, les populations de ces études (respectivement n = 38 et n = 40) étaient insuffisantes pour satisfaire aux critères d'inclusion dans cette synthèse des données (< 50 patients) [CHIHARA2022][64] [IMAI2018][65].

Une étude rétrospective française s'est spécifiquement intéressée à l'efficacité et à la tolérance en vie réelle des ITK de 1re ou de 2e génération administrés en monothérapie chez des patients octogénaires.

OCTOMUT est une étude rétrospective et multicentrique menée sur un effectif de 114 patients présentant un CBNPC avec mutation de l'EGFR et âgés de 80 ans ou plus. La population de l'étude était majoritairement caucasienne (98,3 %) et avait un âge médian de 83,9 ans, avec respectivement 71,6 % et 28,4 % de sujets avec un score ECOG 0-1 ou 2-3. Au total, 79,8 % des patients inclus présentaient un CBNPC de stade IV (13,2 % de stades III et 7,0 % de stades I-II), 95,6 % présentaient un adénocarcinome bronchique et 86,9 % présentaient une mutation de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou L858R sur l'exon 21. Plus de trois-quarts des patients (76,1 %) avaient au moins 3 comédications. Les traitements administrés était le géfitinib (54,4 %), l'erlotinib (39,6 %), l'afatinib (1,8 %) ou un ITK non identifié (4,2 %), avec une majorité des patients traités en 1re ligne (83,2 %). Les doses reçues correspondaient aux posologies approuvées des AMM pour 87,2 % des sujets. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 11,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,6-14,7) et de 20,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,3-27,1). Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 63,3 % et de 78,9 % (IC non indiqués). Les principaux effets indésirables rapportés dans l'analyse de tolérance étaient des toxicités cutanées (66,7 % tous grades ; 10,3 % de grades 3-4) et des diarrhées (56 % tous grades ; 17,0 % de grades 3-4). Aucun facteur prédictif n'était significativement associé à une augmentation de la toxicité du traitement dans cette population [CORRE2018] **(NP4)**.

[64] Chihara Y *et al.* A Phase II Trial on Osimertinib as a First-Line Treatment for EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC in Elderly Patients: The SPIRAL-0 Study. Oncologist. 2022;27(11):903-e834.

[65] Imai H *et al.* A phase II study of afatinib treatment for elderly patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. Lung Cancer. 2018 ;126:41-7.

Le groupe de travail rappelle que la Société Francophone d'Onco-Gériatrie (SoFOG) et la Société de Pneumologie de Langue française (SPLF)/le Groupe d'Oncologie de Langue française (GOLF) ont publié une revue systématique de la littérature associée à un référentiel sur les traitements par thérapie ciblée des patients âgés atteints de CBNPC avec addiction oncogénique[66]. Ce document est disponible sur le site de la SoFOG »[67].

- *PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2*

Les patients présentant des scores ECOG ≥ 2 sont classiquement exclus des essais cliniques randomisés visant à évaluer les thérapies ciblées de 1re ligne dans le traitement du CBNPC métastatique avec mutation communes de l'EGFR.

Plusieurs essais cliniques dédiés ont été menés chez les patients présentant un PS ≥ 2 ces dernières années, mais sur des lignes de traitement ultérieures et/ou présentaient des effectifs insuffisants pour être intégrés à cette synthèse des données (par exemple l'essai de phase II OPEN/TORG2040 (n = 30) [FUKUI2025][68]).

Une étude rétrospective et comparative canadienne a récemment cherché à évaluer l'efficacité de **l'osimertinib** en 1re ligne de traitement sur une population ne répondant pas aux critères d'inclusion de l'étude FLAURA, parmi laquelle un grand nombre de sujets présentaient un score ECOG ≥ 2. À cet effet, elle a inclus un effectif total de 311 patients identifiés dans la base de données médicale de l'Agence du cancer de la Colombie Britannique, qui ont été répartis en 2 cohortes. La cohorte « éligible » (n = 174) regroupait les patients qui répondaient aux critères d'inclusion de l'essai FLAURA et la cohorte « non éligible » (n = 137) regroupait les patients qui présentaient au moins un des 5 critères d'exclusion suivants : un PS ≥ 2 (n = 120), des métastases cérébrales symptomatiques ou une compression médullaire (n = 21), une faible clairance de la créatinine (n = 9), une anémie (n = 7) et une thrombocytopénie (n = 5). Les âges médians de chaque cohorte étaient respectivement de 70 ans (bornes : 37-92) et de 68 ans (bornes : 33-95). Il est à souligner que les patients de la cohorte « non éligible » présentaient des proportions significativement plus élevées de CBNPC de stade IVb (70 % *vs* 50 %, p < 0,01), de nombre de sites métastatiques ≥ 3 (64 % *vs* 48 %, p = 0,03), de métastases cérébrales (43 % *vs* 17 %, p < 0,01), de métastases hépatiques (22 % *vs* 13 %, p = 0,03), de métastases osseuses (60 % *vs* 42 %, p < 0,01) et de mutations L858R sur l'exon 21 (53 % *vs* 47 %) que les patients de la cohorte « éligible ». En revanche, ils ne présentaient pas davantage de comorbidités. À l'issue d'un suivi médian de 26,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 25,1-28,4), la médiane de survie globale dans l'ensemble de la population de l'étude était de 27,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 23,8-30,1), avec une médiane significativement plus élevée dans la cohorte « éligible » par rapport à la cohorte « non éligible » (34,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 28,9-NA) *vs* 15,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,9-20,2) ; p < 0,001). Les hazard ratios ajustés aux caractéristiques des patients à l'inclusion pour la cohorte « non éligible » étaient de 2,03 ($IC_{95\,\%}$: 1,14-3,60 ; p = 0,016) pour la survie globale et de 1,80 ($IC_{95\,\%}$: 1,06-3,05 ; p = 0,029) pour la survie sans progression. Le temps médian jusqu'à l'arrêt du traitement était également significativement plus élevé chez les patients éligibles que chez les patients non éligibles (26,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 23,3-33,7) *vs* 11,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,3-16,1), p < 0,001), tout comme le taux de contrôle de la maladie (91 % *vs* 78 % (IC non indiqués) ; p = 0,001). Les incidences d'effets indésirables étaient comparables entre les deux cohortes et des réductions ou interruptions de dose ont été rapportées chez respectivement 20 % et 26 % des patients inclus dans chaque cohorte. Les causes de l'arrêt du traitement de 1re ligne par osimertinib étaient retrouvées en proportions similaires dans la cohorte « éligible » et la cohorte « non éligible » (86 % et 89 % liés à une progression ou au décès, 11 % et 8 % liés à la survenue d'une toxicité ; p = 0,11), mais un plus grand nombre de patients éligibles a reçu par la suite un traitement de 2e ligne (57 % *vs* 28 % ; p < 0,001) [CONNOR WELLS2024] **(NP4)**.

[66] Greillier L *et al.* Targeted Therapy for Older Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Guidelines from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG) and the French-Language Society of Pulmonology (SPLF)/French-Language Oncology Group (GOLF). Cancers. 2022;14(3):769.

[67] https://sofog.org/type-ressource/referentiels-sofog/

[68] Fukui T *et al.* A Prospective Phase II Trial of First-Line Osimertinib for Patients With EGFR Mutation-Positive NSCLC and Poor Performance Status (OPEN/TORG2040). J Thorac Oncol. 2025;20(5):665-75.

1.2.2. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 ?

Les mutations de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 sont des mutations rares, retrouvées dans 4,0 % des CBNPC EGFR mutés et 0,5 % de l'ensemble des CBNPC en Europe. Elles sont associées à une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant les mutations par délétion de l'exon 19 et L858R sur l'exon 21 et les patients concernés demeurent, de ce fait, classiquement exclus des essais cliniques randomisés évaluant ces thérapies en 1re ligne de traitement[69,70]. Aujourd'hui, les études spécifiques à ces mutations sont peu nombreuses et le plus souvent réalisées sur des effectifs réduits (< 50 patients). Cependant, quelques publications récentes ont rapporté des données prospectives issus d'essais randomisés.

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie			
[JÄNNE2025] EXCLAIM-2	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **mobocertinib** *vs* sels de platine + pemetrexed. • Population : internationale.	354	NP1
Anticorps bispécifiques en association à la chimiothérapie			
[ZHOU2023] PAPILLON	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **amivantamab + carboplatine + pemetrexed** *vs* carboplatine + pemetrexed. • Population : internationale.	308	NP1

♦ Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie

Un seul essai de phase III a évalué un traitement par ITK anti-EGFR par rapport au standard historique de traitement par chimiothérapie chez les patients présentant une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 28.

EXCLAIM-2 est un essai international randomisé de phase III dont l'objectif était de comparer le **mobocertinib** à une chimiothérapie standard à base de sels de platine en 1re ligne de traitement du CBNPC avec mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. La population de l'étude était constituée de 354 patients en bon état général (PS 0-1), d'un âge médian de 63 ans et présentant très majoritairement un CBNPC au stade métastatique (94,4 % ; 3 patients présentaient un CBNPC de stade II et 16 patients présentaient un CBNPC de stade III). Près d'un tiers de l'effectif présentait des métastases cérébrales à l'inclusion (32 %). Les patients inclus ont été randomisés 1:1 en ouvert entre un bras expérimental par mobocertinib (160 mg/jour) et un bras comparateur par carboplatine ou cisplatine associé au pemetrexed (toutes les 3 semaines, pendant 4 cycles). Lors de l'analyse intermédiaire, à l'issue d'un suivi médian de 13,1 mois (bornes : 0,5-37,8), la dose médiane administrée

[69] Van Sanden S *et al.* Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations in Non-small-Cell Lung Cancer in Europe: A Pragmatic Literature Review and Meta-analysis. Target Oncol. 2022 ;17(2) :153-66. Les articles inclus dans cette méta-analyse ont été publiés en France, en Belgique, en Allemagne, en Italie, aux Pays-Bas, en Espagne, en Suède, en Suisse et au Royaume-Uni.

[70] Chouaid C *et al.* A Real World Study of Patients with Advanced Non squamous Non small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion: Clinical Characteris-tics and Out. Targeted Oncology. 2021. Les données de prévalence des mutations de l'EGFR ont été extraites à partir des données de la plate-forme ESME AMLC (*Epidemio-Strategy and Medical Economics advanced and metastatic lung cancer data platform*), sur une cohorte de 9 435 patients présentant un CBNPC non épidermoïde et ayant fait l'objet d'un test moléculaire recherchant une mutation de l'EGFR.

aux 60 patients qui étaient toujours sous mobocertinib au moment du *cut-off* était de 120 mg/jour. Le suivi médian des patients traités par chimiothérapie était de 13,8 mois (bornes : 0,03-97,8). Cet essai n'a pas satisfait à son critère principal (survie sans progression) et a été prématurément interrompu. La survie sans progression évaluée par un comité de relecture centralisé indépendant était similaire entre les deux bras de traitement, avec une médiane de 9,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,1-11,1) chez les patients traités par mobocertinib *vs* 9,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,2-11,4) chez les patients traités par chimiothérapie (HR = 1,04 ; $IC_{95\,\%}$: 0,77-1,39 ; p = 0,803). Les résultats de survie globale ont rapporté des taux comparables à 24 mois et à 36 mois, d'une valeur de 61 % ($IC_{95\,\%}$: 49-71) et 51 % ($IC_{95\,\%}$: 36-64) dans le bras mobocertinib et de 62 % ($IC_{95\,\%}$: 50-73) et 47 % ($IC_{95\,\%}$: 30-63) dans le bras contrôle, ainsi que des médianes respectivement non évaluable ($IC_{95\,\%}$: 22,6-NA) et de 30,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,0-NA) (HR = 0,98 ; $IC_{95\,\%}$: 0,62-1,54) [JÄNNE2025] **(NP1)**.

TABLEAU 28. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-EGFR *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20.

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
EXCLAIM-2 [JÄNNE2025]	Mobocertinib	179	9,6 ($IC_{95\,\%}$: 7,1-11,1)	1,04 ($IC_{95\,\%}$: 0,77 -1,39)	NA ($IC_{95\,\%}$: 22,6-NA)	0,98 ($IC_{95\,\%}$: 0,62-1,54)
	Carboplatine + pemetrexed	175	9,6 ($IC_{95\,\%}$: 7,2-11,4)	*p = 0,803*	30,0 ($IC_{95\,\%}$: 29,0-NA)	*p non précisé*

♦ Associations contenant une thérapie ciblée anti-EGFR

Un essai pivot de phase III a évalué l'association anticorps bispécifique/chimiothérapie par rapport au standard historique de traitement par chimiothérapie chez les patients présentant une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 29.

PAPILLON est une étude pivot de phase III, internationale et randomisée en ouvert, qui a comparé l'association **amivantamab/carboplatine/pemetrexed** à la même chimiothérapie administrée seule chez 308 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. Les sujets inclus étaient en bon état général (PS 0-1), d'un âge médian de 61 ans (bornes : 27-86) dans le bras de traitement par amivantamab/chimiothérapie et de 62 ans (bornes : 30-92) dans le bras contrôle. La majorité d'entre eux avaient été diagnostiqués au stade métastatique (84 %), sans antécédent de métastases cérébrales à l'inclusion dans plus de trois-quarts des cas (77 %). Les cycles de traitement étaient de 21 jours. Dans le bras expérimental, l'amivantamab était administré à une dose de 1 400 mg (ou 1 750 mg pour les sujets ≥ 80 kg), 1 fois par semaine pendant 4 semaines (cycle 1 J1/J2[71], J8 et J15 et cycle 2 J1), puis à une dose de 1 750 mg (2 100 mg pour les sujets ≥ 80 kg) 1 fois toutes les 3 semaines jusqu'à la fin de la phase d'initiation (cycle 3 J1 et cycle 4 J1) et tout au long du traitement de maintenance à partir du cycle 5 J1 jusqu'à progression de la maladie. Dans les deux bras de l'étude, le doublet carboplatine (AUC 5 mg/ml/min)/pemetrexed (500 mg/m²) était administré 1 fois toutes les 3 semaines pendant les 4 cycles de la phase d'initiation, puis était suivi d'un traitement de maintenance par pemetrexed (500 mg/m²) à partir du cycle 5 J1 jusqu'à progression de la maladie. Il est à noter que 2 patients inclus dans le bras expérimental n'ont pas reçu de dose de traitement. À l'issue d'un suivi médian de 14,9 mois, la durée médiane de traitement par amivantamab/chimiothérapie était de 9,7 mois (bornes : 0,1-26,9), tandis que la durée médiane de la chimiothérapie seule était de 6,7 mois (bornes : 0-25,3). Chaque protocole était encore administré chez 46 % et 15 % des patients respectivement, et 65 patients avaient effectué un *cross-over* du bras comparateur vers le bras expérimental. Les résultats d'efficacité, évalués par un comité de relecture centralisé indépendant, rapportent une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients

[71] Lors de la première administration du traitement, 350 mg étaient administrés à J1 du cycle 1, suivis du reste de dose à J2.

traités par l'association amivantamab/carboplatine/pemetrexed par rapport aux patients traités par carboplatine/pemetrexed, avec des médianes respectives de 11,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,8-13,7) *vs* 6,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,6-7,3) (HR = 0,40 ; $IC_{95\,\%}$: 0,30-0,53 ; p < 0,001). Les taux de survie sans progression étaient de 48 % ($IC_{95\,\%}$: 39-56) *vs* 13 % ($IC_{95\,\%}$: 8-19) à 12 mois et de 31 % ($IC_{95\,\%}$: 22-40) *vs* 3 % ($IC_{95\,\%}$: 1-9) à 18 mois. Le taux de réponse objective était également significativement amélioré (73 % ($IC_{95\,\%}$: 65-80) *vs* 47 % ($IC_{95\,\%}$: 39-56) ; *rate ratio* = 1,50 ; $IC_{95\,\%}$: 1,32-1,68 ; p < 0,001). L'analyse intermédiaire de la survie globale (33 % de maturité) rapporte une amélioration de la survie globale sans significativité statistique (HR = 0,67 ; $IC_{95\,\%}$: 0,42-1,09 ; p = 0,11), avec des taux de survie de 86 % ($IC_{95\,\%}$: 79-91) *vs* 82 % ($IC_{95\,\%}$: 74-87) à 12 mois et de 72 % ($IC_{95\,\%}$: 61-81) *vs* 54 % ($IC_{95\,\%}$: 37-68) à 24 mois. Un excès de mortalité à court terme, pendant les 8 premiers mois de traitement et avant le croisement des courbes de survie globale, est toutefois à souligner chez les patients traités dans le bras amivantamab/chimiothérapie. L'analyse de tolérance, conduite sur l'effectif de 306 patients ayant reçu au moins une dose de traitement, a rapporté des incidences d'effets indésirables graves de 37 % dans le groupe amivantamab/chimiothérapie et de 31 % dans le groupe chimiothérapie. Les taux d'interruptions de traitement liées à une toxicité et de réductions de dose étaient respectivement de 69 % *vs* 36 % et de 48 % *vs* 23 %. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus rapportés (≥ 10 %) étaient la neutropénie (33 %), le rash cutané (11 %), l'anémie (11 %), la leucopénie (11 %) et la thrombocytopénie (10 %) dans le groupe amivantamab/chimiothérapie et la neutropénie (23 %), l'anémie (12 %) et la thrombocytopénie (10 %) dans le groupe chimiothérapie. Certains effets indésirables apparaissaient fortement associés au traitement par amivantamab/chimiothérapie, notamment les réactions indésirables liées à la perfusion (42 % *vs* 1 % de tous grades ; 1 % *vs* 0 % de grade ≥ 3), la paronychie (56 % *vs* 0 % de tous grades ; 7 % *vs* 0 % de grade ≥ 3), le rash (54 % *vs* 8 % de tous grades ; 11 % *vs* 0 % de grade ≥ 3), les œdèmes périphériques (30 % *vs* 10 % de tous grades ; 1 % *vs* 0 % de grade ≥ 3) et les stomatites (25 % *vs* 6 % de tous grades ; 1 % *vs* 0 % de grade ≥ 3) [ZHOU2023] **(NP1)**.

TABLEAU 29. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué une association anticorps bispécifique/chimiothérapie *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20.

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
PAPILLON [ZHOU2023]	Amivantamab + carboplatine + pemetrexed*	153	11,4 ($IC_{95\,\%}$: 9,8-13,7)	0,40 ($IC_{95\,\%}$: 0,30-0,53)	Non atteinte	HR = 0,67 ($IC_{95\,\%}$: 0,42-1,09)
	Carboplatine + pemetrexed	155	6,7 ($IC_{95\,\%}$: 5,6-7,3)	*p < 0,001*	24,4 ($IC_{95\,\%}$: 22,1-NA)	*p = 0,11*

** Association anticorps bispécifique/chimiothérapie bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

1.2.3. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une autre mutation non commune de l'EGFR ?

Les mutations non communes de l'EGFR (hors insertions sur l'exon 20) identifiées seules ou combinées avec une mutation commune sont également peu représentées dans les essais cliniques menés en 1re ligne de traitement des CBNPC avec une mutation de l'EGFR. Tout comme pour les mutations par insertion dans l'exon 20, les études se rapportant à ces mutations sont peu nombreuses et le plus souvent réalisées sur des effectifs réduits (< 50 patients). Quelques données sont néanmoins rapportées dans la littérature, notamment sur les mutations communes majeures G719X, L861Q et S768I.

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie			
[MIURA2025] ACHILLES/TORG1834	• Type d'étude : essai clinique randomisé. • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* cisplatine ou carboplatine + pemetrexed. • Population : asiatique (Japon).	109	NP2
[YANG2015 - 2] LUX-LUNG 2, LUX LUNG 3 et LUX LUNG 6	• Type d'étude : analyse combinée d'un essai clinique non comparatif (LUX-LUNG 2) et de 2 essais cliniques randomisés de phase III (LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6) (analyse exploratoire post-hoc). • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib** *vs* cisplatine + pemetrexed ou gemcitabine. • Population : internationale.	63	NP4
[YANG2020]	• Type d'étude : analyse poolée de 5 essais cliniques randomisés de phase III, 1 essai clinique non comparatif de phase II, 3 programmes d'accès compassionnels, 7 études de cohorte rétrospectives et 20 revues ou séries de cas cliniques publiées. • Traitement(s) étudié(s) : **afatinib *(toutes lignes de traitement)***. • Population : internationale.	315	NP4
[OKUMA2023] UNICORN	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib.** • Population : asiatique (Japon).	40	NP3
[BAR2023] UNICORN	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **osimertinib *(toutes lignes de traitement)***. • Population : internationale.	60	NP4
Associations contenant une thérapie ciblée anti-EGFR			
Pas d'études éligibles	-	-	-

♦ Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie

Plusieurs études, dont un essai comparatif prospectif récemment publié et une analyse post-hoc d'essais de phase II ou III, ont cherché à évaluer l'afatinib en 1re ligne de traitement chez les patients présentant une mutation non commune de l'EGFR. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 31.

L'essai prospectif et multicentrique japonais **ACHILLES/TORG1834** a récemment comparé **l'afatinib** à la chimiothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé ou en récidive métastatique avec mutations non communes de l'EGFR, hors insertion dans l'exon 20 et T790M. Il a été conduit sur une population totale de 109 patients, randomisés 2:1 en ouvert entre un bras de traitement par afatinib (30 mg ou 40 mg/jour, à la discrétion de l'investigateur) et un bras de traitement par doublet de carboplatine (AUC 6) ou cisplatine (75 mg/m²) et pemetrexed (500 mg/m²) (4 cycles, suivis d'une maintenance par pemetrexed). Les patients inclus étaient en bon état général (PS 0-1), avec un CBNPC de stade III/IV dans 80,8 % des cas (19,2 % de récidives métastatiques post-chirurgicales) et des métastases cérébrales à l'inclusion dans 31 % des cas. L'âge médian des sujets était plus élevé dans le groupe afatinib que dans le groupe chimiothérapie (71,0 ans *vs* 66,5 ans).

Un tiers des patients présentait une mutation combinée de l'EGFR (32 %). À l'issue d'un suivi médian de 12,5 mois (bornes : 0-43,5), la survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par afatinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec des médianes respectives de 10,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,2-12,8) *vs* 5,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 4,2-7,2) (HR = 0,421 ; $IC_{95\,\%}$: 0,251-0,706 ; p = 0,0010). Il est à souligner que ce bénéfice était significatif dans le sous-groupe de patients traités par afatinib 40 mg/jour (HR = 0,128 ; $IC_{95\,\%}$: 0,050-0,329 ; p < 0,0001 ; n = 53) et non significatif dans le sous-groupe traité par afatinib 30 mg/jour (HR = 0,704 ; $IC_{95\,\%}$: 0,352-1,406 ; p = 0,3197 ; n = 56) (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). La durée de réponse tumorale (médianes : 10,6 mois *vs* 5,6 mois (IC non indiqués) ; HR = 0,348 ; $IC_{95\,\%}$: 0,160-0,758 ; p = 0,0079) et le temps jusqu'à l'échec du traitement (HR = 0,514 ; $IC_{95\,\%}$: 0,317-0,836 ; p = 0,0073) étaient également améliorés par rapport à la chimiothérapie. La différence observée entre les taux de réponse objective dans chaque bras de traitement était, quant à elle, non statistiquement significative (ORR : 61,4 % ($IC_{95\,\%}$: 49,0-72,8) *vs* 47,1 % ($IC_{95\,\%}$: 29,8-64,9) ; p = 0,2069). Les résultats de réponse objective (ORR) en fonction du type de mutation chez les patients traités par afatinib sont rapportés dans le tableau 30. Les données de survie globale étaient encore immatures au moment du *cut-off.* L'analyse de tolérance (n = 108) a rapporté une incidence d'effets indésirables de grade ≥ 3 de 44 % dans le groupe afatinib et de 37 % dans le groupe chimiothérapie [MIURA2025] **(NP2)**.

TABLEAU 30. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) de l'afatinib en fonction du type de mutation non commune de l'EGFR dans l'essai ACHILLES/TORG1834 [MIURA2025] (NP2).

Mutations	**n**	**ORR (%)**	**SSP médiane (mois)**
Mutations non communes de l'EGFR	**70**	**61,4 ($IC_{95\,\%}$: 49,0-72 ;8)**	**9,5 ($IC_{95\,\%}$: 7,2-11,3)**
Mutations non communes majeures	43	55,8 ($IC_{95\,\%}$: 39,9-70,9)	Non rapportée
G719X	27	66,7 ($IC_{95\,\%}$: 46,0-83,5)	Non rapportée
L861Q	13	46,2 ($IC_{95\,\%}$: 19,2-74,9)	Non rapportée
S768I	3	0 ($IC_{95\,\%}$: 0-70,8)	Non rapportée
Mutations combinées	**22**	**72,7 ($IC_{95\,\%}$: 49,8-89,3)**	**21,0 ($IC_{95\,\%}$: 8,8-31,8)**
Commune/non commune	5	100 ($IC_{95\,\%}$: 47,8-100)	Non rapportée
Non commune/non commune	17	64,7 ($IC_{95\,\%}$: 38,3-85,8)	Non rapportée
Autres mutations non communes*	**5**	**60,0 ($IC_{95\,\%}$: 14,7-94,7)**	**8,0 ($IC_{95\,\%}$: 6,1-NA)**

** E709-T710delinsD (n = 3) et insertion de l'exon 19 (n = 2).*

Une analyse post-hoc des essais **LUX-LUNG 2**[72], **LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6**, qui ont évalué **l'afatinib** en 1re ligne de traitement des adénocarcinomes pulmonaires de stade avancé avec mutation de l'EGFR, a été menée sur la part de l'effectif qui présentait des mutations non communes de l'EGFR. L'effectif total de l'analyse était de 100 patients, parmi lesquels 75 ont été traités par afatinib et 25 ont été traités par une chimiothérapie à base de sels de platine. À l'exception de 13 patients issus de l'essai LUX-LUNG 2, qui avaient été prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine, l'ensemble de l'effectif traité par afatinib avait reçu la thérapie ciblée dans le cadre d'une 1re ligne. L'analyse d'efficacité a été menée sur 3 cohortes distinctes dans le groupe afatinib : - la première regroupait les 38 patients avec une mutation non commune et/ou combinée dans les exons 18 à 21 (G719X, L861Q, S768I et autres mutations rares) ; - la deuxième regroupait les 14 patients avec une mutation T790M *de novo* ; - et la troisième regroupait les 23 patients avec une insertion dans l'exon 20. Les données des patients traités par chimiothérapie étaient quant à elles groupées, quelles que soient les mutations identifiées.

[72] LUX-LUNG 2 est un essai de phase II multicentrique et non comparatif, antérieur aux essais LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6, qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'activité de l'afatinib chez 129 patients naïfs de traitement (n = 61) ou ayant reçu une chimiothérapie de 1re ligne (n = 68) et présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation de l'EGFR.

À l'issue d'un suivi médian de 19,2 mois (EI : 8,2-19,4), les médianes de survie sans progression étaient de 10,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,6-14,7) chez les patients avec une mutation non commune et/ou combinée dans les exons 18 à 21 traités par afatinib *vs* 8,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,2-10,8) chez les patients traités par chimiothérapie. À l'issue d'un suivi médian de 34,7 mois (EI : 32,4-39,2), les médianes de survie globale étaient respectivement de 19,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,4-26,9) *vs* 30,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,0-42,3) [YANG2015 -2] **(NP4)**.

TABLEAU 31. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études randomisées ayant évalué l'afatinib *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation non commune de l'EGFR (hors insertion dans l'exon 20).

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
ACHILLES/TORG1835 [MIURA2025]‡	Afatinib*	73	10,6 ($IC_{95\,\%}$: 8,2-12,8)	0,421 ($IC_{95\,\%}$: 0,251-0,706) *p = 0,0010*	Non rapportée	Non rapportée
	Cisplatine ou carboplatine + pemetrexed	36	5,7 ($IC_{95\,\%}$: 4,2-7,2)		Non rapportée	
LUX-LUNG 2, LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6 (combinées) [YANG2015 - 2]	Afatinib*	38	10,7 ($IC_{95\,\%}$: 5,6-14,7)	Non rapportée	19,4 ($IC_{95\,\%}$: 16,4-26,9)	Non rapportée
	Cisplatine + pemetrexed ou gemcitabine	25	8,2 ($IC_{95\,\%}$: 5,2-10,8)		30,2 ($IC_{95\,\%}$: 13,0-42,3)	

** ITK bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus chez les patients avec une mutation non commune de l'EGFR.*
‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

Enfin, une analyse poolée regroupant un effectif total de 693 patients a cherché à évaluer l'efficacité de l'afatinib dans le traitement du CBNPC avec une mutation de l'EGFR hors délétion de l'exon 19 ou L858R. Les patients inclus ont été identifiés sur la base d'une revue systématique de la littérature, à partir des données de 5 essais cliniques randomisés de phase III (LUX-LUNG-3, LUX-LUNG 6 et 3 essais non publiés), 1 essai clinique non comparatif de phase II (LUX-LUNG 2), 3 programmes d'accès compassionnels à l'afatinib, 2 études de cohorte rétrospectives multicentriques, 5 études de cohorte rétrospectives monocentriques et 20 revues ou séries de cas cliniques publiées (23 cas cliniques au total). Parmi les patients inclus dans l'étude, 315 sujets étaient naïfs de traitement systémique et avaient reçu l'afatinib dans le cadre d'une 1re ligne : 40,3 % présentaient une mutation non commune majeure de l'EGFR (G719X, L861Q et S7681), 12,7 % présentaient une mutation combinée, 24,4 % présentaient une mutation par insertion dans l'exon 20, 11,7 % présentaient une mutation T790M *de novo* et 10,8 % présentaient une autre mutation rare. Il est à souligner que les stades du CBNPC au diagnostic n'étaient pas précisés. Les résultats de temps jusqu'à l'échec du traitement, de réponse objective (ORR) et de durée de réponse en fonction des types de mutations sont rapportés dans le tableau 32 [YANG2020] **(NP4)**.

TABLEAU 32. Résultats de temps jusqu'à l'échec du traitement (TTF), de réponse objective (ORR) et de durée de réponse en fonction du type de mutation non commune de l'EGFR dans l'analyse poolée de Yang *et al*. (2020) (NP4).

Mutations	n pour le TTF	TTF médian (mois)	n pour la réponse tumorale	ORR (%)*	Durée de réponse médiane (mois)
Mutations non communes majeures de l'EGFR	**101**	**10,8 ($IC_{95\,\%}$: 8,1-16,6)**	**110**	**60,0**	**17,1 ($IC_{95\,\%}$: 11,0-20,8)**
G719X	69	14,7 ($IC_{95\,\%}$: 8,1-17,1)	55	63,4	17,1 ($IC_{95\,\%}$: 10,3-22,0)
L861Q	42	10,0 ($IC_{95\,\%}$: 6,4-16,6)	47	59,6	13,8 ($IC_{95\,\%}$: 7,4-20,6)
S768I	12	15,6 ($IC_{95\,\%}$: 2,6-NA).	8	62,5	NR ($IC_{95\,\%}$: 15,9-NR)

Mutations combinées	**32**	**14,7 ($IC_{95\,\%}$: 6,8-18,5)**	**35**	**77,1**	**16,6 ($IC_{95\,\%}$: 13,8-18,7)**
Avec une mutation non commune majeure	23	16,6 ($IC_{95\,\%}$: 6,8-18,7)	23	78,3	17,1 ($IC_{95\,\%}$: 14,7-NR)
Mutations T790M	**32**	**4,7 ($IC_{95\,\%}$:1,8-6,5)**	**25**	**24,0**	**4,7 ($IC_{95\,\%}$: 3,8-11,0)**
Autres mutations non communes	**30**	**4,5 ($IC_{95\,\%}$: 2,9-9,7)**	**23**	**65,2**	**9,0 ($IC_{95\,\%}$: 3,5-11,9)**

** IC non indiqués pour l'ORR*

Plusieurs études ont également cherché à évaluer l'osimertinib en 1re ligne de traitement dans cette population.

UNICORN est un essai clinique mono-bras, conduit dans 32 centres japonais, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'**osimertinib** chez des patients naïfs de traitement systémique et présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation non commune de l'EGFR, hors insertion dans l'exon 20. Elle a inclus un effectif total de 40 patients, d'un âge médian de 72 ans (bornes : 39,0-88,0) et majoritairement en bon état général (38 patients avec un PS 0-1). Les CBNPC avaient été diagnostiqués pour la majorité au stade métastatique (n = 31) (1 sujet présentait une maladie au stade IIIB et le stade de la maladie n'était pas précisé pour le reste des patients). Au total, 22 patients présentaient une mutation non commune de l'EGFR exclusive et 18 présentaient une mutation combinée avec au moins une mutation non commune. Les plus fréquemment représentées étaient les mutations G719X (n = 20), S768I (n = 10), L861Q (n = 8) et E709X (n = 6). À l'issue d'un suivi médian de 12,7 mois (bornes : 2,7-30,7), 15 patients recevaient toujours le traitement par osimertinib. Les résultats d'efficacité sur l'ensemble de la population de l'étude rapportent un taux de réponse objective de 55,0 % ($IC_{90\,\%}$: 40,9-68,5) (réponses partielles uniquement) et un taux de contrôle de la maladie de 90,0 % ($IC_{95\,\%}$: 76,3-97,2). La médiane de survie sans progression était de 9,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,7-15,2) tandis que la médiane de survie globale n'était pas atteinte ($IC_{95\,\%}$: 19,3-NA). Les résultats d'efficacité en fonction de la nature exclusive ou combinée des mutations sont rapportés dans le tableau 33 [OKUMA2023] **(NP3)**.

TABLEAU 33. Résultats de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG), de réponse objective (ORR) et de durée de réponse en fonction du type de mutation non commune de l'EGFR dans l'étude clinique de phase II UNICORN [OKUMA2023] (NP3).

Mutations	n	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)	ORR (%)	Durée de réponse médiane (mois)
Toutes (effectif complet)	**40**	**9,4 ($IC_{95\,\%}$: 3,7-15,2)**	**NA ($IC_{95\,\%}$: 19,3-NA)**	**55,0 ($IC_{90\,\%}$: 40,9-68,5)**	**22,7 ($IC_{95\,\%}$: 9,5-NA)**
Mutations non communes exclusives	**22**	**5,4 ($IC_{95\,\%}$: 3,6-22,7)**	**23,0 ($IC_{95\,\%}$: 13,2-NA)**	**45,5 ($IC_{90\,\%}$: 26,9-65,3)**	**22,7 ($IC_{95\,\%}$: 3,6-22,7)**
G719X	10	3,6 ($IC_{95\,\%}$: 1,6-9,3)	NA ($IC_{95\,\%}$: 2,6-NA)	30,0 ($IC_{90\,\%}$: 10,8-60,3)	9,3 ($IC_{95\,\%}$: 3,7-9,4)
L861Q	7	22,7 ($IC_{95\,\%}$: 5,4-22,7)	NA ($IC_{95\,\%}$: 23,0-NA)	85,7 ($IC_{90\,\%}$: 54,8-96,7)	22,7 ($IC_{95\,\%}$: 9,4-22,7)
Mutations combinées	**18**	**9,8 ($IC_{95\,\%}$: 5,1-NA)**	**NA**	**66,7 ($IC_{90\,\%}$: 43,7-83,7)**	**NA ($IC_{95\,\%}$: 5,7-NA)**
Non communes/non communes	11	9,7 ($IC_{95\,\%}$: 3,7-NA)	NA ($IC_{95\,\%}$: 9,8-NA)	54,5 ($IC_{90\,\%}$: 28,0-78,7)	NA ($IC_{95\,\%}$: 5,6-22,7)
Non communes/communes	7	15,2 ($IC_{95\,\%}$: 2,9-NA)	NA ($IC_{95\,\%}$: 9,7-NA)	85,7 ($IC_{90\,\%}$: 54,8-96,7)	NA ($IC_{95\,\%}$: 5,8-NA)

L'essai non comparatif de phase II **KCSG-LU15-09** a également évalué **l'osimertinib** chez des patients présentant un CBNPC au stade métastatique avec une mutation non commune (non L858R, T790M, délétion de l'exon 19 ou insertion dans l'exon 20). Cependant, ce dernier n'était pas spécifique à la 1re ligne de traitement [CHO2020][73].

[73] Cho JH *et al.* Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). J Clin Oncol. 2020;38(5):488-95.

Enfin, une étude rétrospective multicentrique et internationale, également nommée **UNICORN**, avait pour objectif de collecter des données en vie réelle sur le traitement de 1re ligne par **osimertinib** chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation non commune de l'EGFR, hors insertion dans l'exon 20. La cohorte de l'étude était composée de 60 patients, parmi lesquels 44 sujets présentaient exclusivement une mutation non commune et 16 sujets présentaient soit une mutation combinée (n = 15) (non commune/délétion de l'exon 19, L858R ou T790M de novo) soit une mutation T790M de novo seule (n = 1). L'âge médian de l'effectif était de 64 ans (bornes : 35-91). La majorité des patients inclus étaient naïfs de traitement systémique (88 %, n = 53), en bon état général (84 % de PS 0-1), caucasiens (83 %) et plus d'un tiers d'entre eux présentaient des métastases cérébrales à l'initiation de la thérapie ciblée (38 %). Les principaux résultats d'efficacité de l'osimertinib sont rapportés dans le tableau 34 [BAR2023] **(NP4)**.

TABLEAU 34. Résultats de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG) de réponse objective (ORR) et de durée de réponse en fonction du type de mutation non commune de l'EGFR dans l'étude rétrospective UNICORN [BAR2023] (NP4).

Mutations	n	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)	ORR (%)	Durée de réponse médiane (mois)
Toutes (effectif complet)	**60**	**9,5 ($IC_{95\,\%}$: 8,5-17,4)**	**24,5 ($IC_{95\,\%}$: 17,4-35,1)**	**61 ($IC_{95\,\%}$: 47-73)**	**17,4 ($IC_{95\,\%}$: 9,1-NA)**
Mutations non communes exclusives	**44**	**8,6 ($IC_{95\,\%}$: 7,3-13,5)**	**22,1 ($IC_{95\,\%}$: 13,5-NA)**	**60 ($IC_{95\,\%}$: 45-74)**	**11,0 ($IC_{95\,\%}$: 9,0-NA)**
G719X	16	8,6 ($IC_{95\,\%}$: 6,9-NA)	18,4 ($IC_{95\,\%}$: 10,2-NA)	53 ($IC_{95\,\%}$: 30-75)	9,1 ($IC_{95\,\%}$: 8,6-NA)
L851Q	11	15,7 ($IC_{95\,\%}$: 8,9-18,8)	25,9 ($IC_{95\,\%}$: 21,8-NA)	78 ($IC_{95\,\%}$: 45-94)	16,0 ($IC_{95\,\%}$: 9,0-NA)
Mutations combinées non communes/ dél. Exon 19 ou L858R ou T790M	**16**	**30,0 ($IC_{95\,\%}$: 12,7-NA)**	**31,4 ($IC_{95\,\%}$: 14,7-NA)**	**61 ($IC_{95\,\%}$: 35-82)**	**46,2 ($IC_{95\,\%}$: 30,7-NA)**

** IC non indiqués pour l'ORR*

♦ Associations contenant une thérapie ciblée anti-EGFR

Il est à noter que la cohorte C de l'étude internationale de phase I/Ib **CHRYSALIS-2** a rapporté une première évaluation de l'efficacité et la tolérance de l'association **amivantamab/lazertinib** sur un effectif total de 105 patients présentant une mutation non commune de l'EGFR, parmi lesquels 49 étaient naïfs de traitement systémique. Les résultats de cet essai ne sont disponibles que sous forme d'abstract à la date de validation validation de cette expertise.

1.3. Conclusions de la littérature

RAPPELS

Les thérapies ciblées ayant une AMM et un remboursement en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de l'EGFR à la date de validation de cette expertise sont :

- **l'afatinib,**
- **l'association amivantamab/carboplatine/pemetrexed*,**
- **l'erlotinib,**
- **le géfitinib,**
- **l'osimertinib.**

Les thérapies ciblées ayant une AMM, mais non remboursées en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de l'EGFR à la date de validation de cette expertise sont :

- **l'association amivantamab/lazertinib**,**
- **le dacomitinib,**
- **l'association erlotinib/bevacizumab,**
- **l'association erlotinib/ramucirumab,**
- **l'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed**.**

Les thérapies ciblées ne disposant pas d'une AMM en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de l'EGFR à la date de validation de cette expertise sont :

- **l'aumolertinib,**
- **le befotertinib,**
- **le furmonertinib,**
- **l'association géfitinib/apatinib,**
- **l'association géfitinib/carboplatine/pemetrexed,**
- **l'association géfitinib/metformine,**
- **l'icotinib,**
- **l'association icotinib/carboplatine/pemetrexed,**
- **le rezivertinib,**
- **le limertinib,**
- **l'association osimertinib/ramucirumab.**

** Insertions dans l'exon 20 uniquement. Disponible en accès précoce post-AMM à la date de validation de ce thésaurus.*
*** Délétions de l'exon 19 et mutations L858R uniquement.*

1.3.1. Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une mutation commune de l'EGFR (délétion de l'exon 19 et mutation L858R dans l'exon 21)

♦ Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie

- *ITK ANTI-EGFR DE 3E ET 2E GÉNÉRATION VS ITK ANTI-EGFR DE 1RE GÉNÉRATION*

  Sur ce sujet, 9 essais randomisés de phase III ont été retrouvés et ont montré que :

  - L'**osimertinib** administré en monothérapie améliore significativement la survie sans progression et la survie globale par rapport aux ITK de 1re génération (erlotinib ou géfitinib)[74],

[74] Dans l'essai FLAURA : médianes de SSP : 18,9 mois *vs* 10,2 mois, HR = 0,46, p < 0,001 ; médianes de SG : 38,6 mois *vs* 31,8 mois, HR = 0,80, p = 0,046.

avec une incidence similaire d'effets indésirables liés aux traitements de tous grades et de grade ≥ 3 **(NP1)**.

- L'**afatinib** administré en monothérapie améliore significativement la survie sans progression par rapport au géfitinib[75], avec un taux identique d'effets indésirables liés aux traitements de tous grades mais une incidence majorée d'effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3. Le bénéfice apporté en survie globale est quant à lui non significatif[75] **(NP1)**.
- Le **dacomitinib** administré en monothérapie améliore significativement la survie sans progression et la survie globale par rapport au géfitinib[76], avec un taux identique d'effets indésirables liés aux traitements de tous grades mais une incidence plus de deux fois supérieure d'effets indésirables de grades 3-4 **(NP1)**.
- Le **lazertinib** administré en monothérapie améliore significativement la survie sans progression par rapport au géfitinib[77], avec des incidences similaires d'effets indésirables liés aux traitements de tous grades et de grade ≥ 3 **(NP1)**. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice du lazertinib en survie globale.
- L'**aumolertinib**, le **befotertinib**, le **furmonertinib**, le **rezivertinib** et le **limertinib** sont également associés à une augmentation significative de la survie sans progression par rapport aux ITK de 1re génération (géfitinib et icotinib)[78] **(NP1)**. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice de ces traitements en survie globale. Il est à souligner que ces résultats sont issus d'études exclusivement menées en Chine.

- *ITK ANTI-EGFR DE 3E GÉNÉRATION VS ITK ANTI-EGFR DE 3E GÉNÉRATION*

  Sur ce sujet, une analyse exploratoire d'un essai randomisé de phase III a été retrouvée et a montré que **l'osimertinib** et le **lazertinib** présentaient des résultats de survie sans progression[79] et des profils de tolérance comparables. Des données encore immatures suggèrent également un bénéfice similaire en survie globale entre ces deux traitements **(NP2)**.

- *ITK ANTI-EGFR DE 1RE ET DE 2E GÉNÉRATION VS CHIMIOTHÉRAPIE*

  Sur ce sujet, 5 essais randomisés de phase III et 2 méta-analyses ont été retrouvés et ont montré que **l'afatinib**, **l'erlotinib**, le **géfitinib** et **l'icotinib** améliorent significativement la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, sans bénéfice significatif en survie globale[80]. Ces ITK présentent des profils de tolérance différents de ceux rencontrés pour les chimiothérapies standards à base de sels de platine (avec notamment davantage de rash/acné ou de diarrhées, et moins de toxicités hématologiques) et sont associés à une incidence plus faible d'effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 **(NP1)**.

[75] Dans l'essai LUX-LUNG 7 : médianes de SSP : 11,0 mois *vs* 10,9 mois, HR = 0,74, p = 0,0178 ; médianes de SG : 27,9 mois *vs* 24,5 mois, HR = 0,86, p = 0,2580.

[76] Dans l'essai ARCHER 1050 : médianes de SSP : 14,7 mois *vs* 9,2 mois, HR = 0,59, p < 0,0001 ; médianes de SG : 34,1 mois *vs* 27,0 mois, HR = 0,748, p = 0,0155.

[77] Dans l'essai LASER301 : médianes de SSP : 20,6 mois *vs* 9,7 mois, HR = 0,45, p < 0,001.

[78] **Pour l'aumolertinib,** dans l'essai AENEAS (*vs* géfitinib) : médianes de SSP : 19,3 mois *vs* 9,9 mois, HR = 0,46, p < 0,0001 ● **Pour le befotertinib,** dans l'essai de Lu *et al.* 2023 (*vs* icotinib) : médianes de SSP : 22,1 mois *vs* 13,8 mois, HR = 0,49, p < 0,0001 ● **Pour le furmonertinib,** dans l'essai FURLONG (*vs* géfitinib) : médianes de SSP : 20,8 mois *vs* 11,1 mois, HR = 0,44, p < 0,0001 ● **Pour le limertinib,** dans l'essai de Shi *et al.* 2025 (*vs* géfitinib) : 20,7 mois *vs* 9,7 mois, HR = 0,44, p < 0,0001 ● **Pour le rezivertinib**, dans l'essai REZOR (*vs* géfinitib) : médianes de SSP : 19,3 mois *vs* 9,6 mois, HR = 0,48, p < 0,0001.

[79] Dans une analyse exploratoire de l'essai MARIPOSA : médianes de SSP : 18,5 mois *vs* 16,6 mois, HR = 0,98, p = 0,86 ; HR pour la SG = 1,00, p = 1,00.

[80] **Pour l'afatinib :** dans les essais LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6 combinés : HR pour la SSP = 0,42, p < 0,00001. Dans l'essai LUX-LUNG 3 : médianes de SG : 31,6 mois *vs* 28,2 mois, HR = 0,78, p = 0,11. Dans l'essai LUX-LUNG 6 : médianes de SG: 23,6 mois *vs* 23,5 mois, HR = 0,83, p = 0,18) ● **Pour l'erlotinib**, dans l'essai EURTAC : HR pour la SSP = 0,37 ; p < 0,0001 ; médianes de SG : 19,3 mois *vs* 19,5 mois, HR = 1,04, p = 0,87 ● **Pour le géfinitib**, dans l'essai IPASS : HR pour la SSP = 0,48, p < 0,0001 ; médianes de SG : 21,6 mois *vs* 21,9 mois, HR = 1,00, p = 0,990 ● **Pour l'icotinib**, dans l'essai CONVINCE : médianes de SSP : 11,2 mois *vs* 7,9 mois, HR = 0,61, p = 0,006 ; médianes de SG : 30,5 mois *vs* 32,1 mois, HR non rapporté, p = 0,8854.

♦ Associations contenant une thérapie ciblée anti-EGFR

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UNE CHIMIOTHÉRAPIE*

  Sur ce sujet, 4 essais randomisés de phase III ont été retrouvés et ont montré que :

  - L'association **osimertinib/sels de platine/pemetrexed** améliore significativement la survie sans progression et la survie globale par rapport à l'osimertinib[81], avec une incidence augmentée d'effets indésirables de grade ≥ 3, notamment hématologiques **(NP1)**.
  - Les associations **géfitinib/carboplatine/pemetrexed** et **icotinib/carboplatine/pemetrexed** améliorent significativement la survie sans progression par rapport au géfitinib ou à l'icotinib[82], avec une incidence augmentée des effets indésirables de grade ≥ 3 **(NP1) (NP2)**. L'amélioration de la survie globale par rapport à la monothérapie n'est significative que dans une étude - pour l'association contenant du géfitinib **(NP2)**. Il est à souligner que ces résultats sont issus de populations exclusivement asiatiques.

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN ANTICORPS BISPÉCIFIQUE*

  Sur ce sujet, un essai randomisé de phase III a été retrouvé et a montré que l'association **amivantamab/lazertinib** améliore significativement la survie sans progression et la survie globale par rapport à l'osimertinib[83], avec une incidence augmentée d'effets indésirables de grade ≥ 3 et avec un profil de tolérance distinctif lié à la double inhibition de MET et de l'EGFR **(NP1)**.

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN ANTI-VEGF*

  Sur ce sujet, 4 essais randomisés de phase III et 3 essais randomisés de phase II ont été retrouvés et ont montré que :

  - Les associations **erlotinib/ramucirumab (NP1)** et **osimertinib/ramucirumab (NP2)** améliorent significativement la survie sans progression par rapport à l'erlotinib ou à l'osimertinib[84], avec une incidence légèrement augmentée d'effets indésirables de grade ≥ 3, et notamment des cas d'hypertension. Les données disponibles en survie globale ne rapportent pas de bénéfice associé au traitement par erlotinib/ramucirumab **(NP1)** et sont actuellement immatures pour l'association osimertinib/ramucirumab[84] **(NP2)**.
  - L'association **erlotinib/bevacizumab** améliore significativement la survie sans progression et ne présente pas de bénéfice en survie globale par rapport à l'erlotinib[85] **(NP1)**. L'association **osimertinib/bevacizumab** n'a, quant à elle, pas montré de différence significative en survie sans progression par rapport à l'osimertinib[86] **(NP1)**. Ces combinaisons sont associées à une incidence plus importante d'effets indésirables de grade ≥ 3 par rapport aux monothérapies.
  - L'association **géfitinib/apatinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport au géfitinib[87], avec une incidence augmentée d'effets indésirables de grade ≥ 3 **(NP1)**. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice

[81] Dans l'essai FLAURA2 : médianes de SSP : 25,5 mois *vs* 16,7 mois, HR = 0,62, p < 0,001 ; médianes de SG : 47,5 mois *vs* 37,6 mois, HR = 0,77, p = 0,02.

[82] **Pour l'association géfitinib/carboplatine/pemetrexed** (*vs* géfitinib) : dans l'essai NEJ009 : médianes de SSP : 20,93 mois *vs* 11,17 mois, HR = 0,49, p < 0,001 ; médianes de SG : 49,0 mois *vs* 38,5 mois, HR = 0,82, p = 0,127. Dans l'essai de Noronha *et al.* 2024 : HR pour la SSP = 0,53, p < 0,001 ; médianes de SG : 27,5 mois *vs* 17,6 mois, HR = 0,58, p < 0,001) ● **Pour l'association icotinib/carboplatine/pemetrexed,** dans l'essai de Xu *et al.* 2019 (*vs* icotinib) : médianes de SSP : 16,0 mois *vs* 10,0 mois, HR = 0,59, p = 0,003 ; médianes de SG : 36,0 mois *vs* 34,0 mois, HR = 0,81, p = 0,309.

[83] Dans l'essai MARIPOSA : médianes de SSP : 23,7 mois *vs* 16,6 mois, HR = 0,70, p < 0,001 ; médianes de SG : non atteinte *vs* 36,7 mois, HR = 0,875, p = 0,005.

[84] **Pour l'association erlotinib/ramucirumab,** dans l'essai RELAY (*vs* erlotinib) **:** médianes de SSP : 19,6 mois *vs* 12,4 mois, HR = 0,66, p = 0,0002 ; médianes de SG : 51,1 mois *vs* 46,0 mois, HR = 0,98, p = 0,864 ● **Pour l'association osimertinib/ramucirumab,** dans l'essai RAMOSE (*vs* osimertinib) : médianes de SSP : 24,8 mois *vs* 15,6 mois, HR = 0,55, p = 0,026.

[85] Dans l'essai JO25567 : médianes de SSP : 16,4 mois *vs* 9,8 mois, HR = 0,52, p = 0,0005 ; médianes de SG : 47,0 mois *vs* 47,4 mois, HR = 0,81, p = 0,3267 ● Dans l'essai NEJ026 : médianes de SSP : 16,9 mois *vs* 13,3 mois, HR = 0,605, p = 0,016 ; médianes de SG : 50,7 mois *vs* 46,2 mois, HR = 1,007, p = 0,97 ● Dans l'essai ARTEMIS-CTONG1509 : médianes de SSP : 17,9 mois *vs* 11,2 mois, HR = 0,55, p < 0,001 ; médianes de SG : 36,2 mois *vs* 31,6 mois, HR = 0,92, p = 0,581 ● Dans l'essai BEVERLY : médianes de SSP : 15,4 mois *vs* 9,6 mois, HR = 0,66, p = 0,015 ; médianes de SG : 33,3 mois *vs* 22,8 mois , HR = 0,72, p = 0,132.

[86] Dans l'essai WJOG9717L : médianes de SSP : 22,1 mois *vs* 20,2 mois, HR = 0,862, p = 0,213.

[87] Dans l'étude ACTIVE-CTONG1706 : médianes de SSP : 13,7 mois *vs* 10,2 mois, HR = 0,71, p = 0,02.

de cette association en survie globale. Il est à souligner que ces résultats sont issus d'une étude exclusivement menée en Chine.

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN INHIBITEUR MULTIKINASE*

  Sur ce sujet, un essai randomisé de phase III a été retrouvé et a montré que l'association **géfitinib/anlotinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport au géfitinib[88]. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice de cette association en survie globale. L'incidence d'effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 est majorée **(NP1)**. Il est à souligner que ces résultats sont issus d'une étude exclusivement menée en Chine.

- *ITK ANTI-EGFR EN ASSOCIATION AVEC UN ANTIDIABÉTIQUE :*

  Sur ce sujet, un essai randomisé de phase II a été retrouvé et a montré que l'association **géfitinib/metformine** n'a pas montré de bénéfice en survie sans progression et en survie globale chez des patients non diabétiques par rapport au géfitinib[89] **(NP1)**. Il est à souligner que ces résultats sont issus d'une étude exclusivement menée en Chine.

♦ Toutes thérapies ciblées

- Sur ce sujet, 6 méta-analyses en réseau ont été retrouvées et ont rapporté des résultats variables, avec des probabilités de classement ne mettant pas toujours la même stratégie thérapeutique en évidence, que ce soit sur la survie sans progression, la survie globale, la réponse tumorale et la tolérance. Par comparaison indirecte, une supériorité de l'osimertinib par rapport aux ITK de 2e génération a été remontée par trois études, avec une significativité statistique pas toujours atteinte **(NP4)**. En raison de la publication récente des essais cliniques randomisés concernés, il est à souligner qu'une seule méta-analyse a inclus l'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed et qu'aucune n'incluait l'association amivantamab/lazertinib.
- L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question de la meilleure stratégie thérapeutique de 1re ligne chez les patients présentant une mutation de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou L858R sur l'exon 21, notamment entre l'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed et l'association amivantamab/lazertinib.

♦ Immunothérapies

- Aucun essai randomisé n'a apporté de résultats en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation de l'EGFR.

♦ Populations particulières

- *PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES*

  Le groupe de travail rappelle que :
  - les données concernant les patients présentant des métastases cérébrales sont issues des analyses en sous-groupes, pré-spécifiées (NP2) ou exploratoires (NP4), des essais randomisés décrits dans la synthèse des données et qu'une vigilance doit être apportée à l'interprétation des résultats ;

[88] Dans l'essai FL-ALTER : médianes de SSP : 14,8 mois *vs* 11,2 mois, HR = 0,64, p = 0,0003.

[89] Dans l'essai de Li *et al.* 2019 : médianes de SSP : 10,3 mois *vs* 11,4 mois, HR = 1,04, p = 0,8087 ; médianes de SG : 22,0 mois *vs* 27,5 mois, HR = 1,15, p = 0,4571.

- les résultats rapportés dans les essais cliniques randomisés ont été évalués chez des patients dont les lésions cérébrales étaient asymptomatiques et/ou stables ;
- les études pivot FLAURA, FLAURA2 et MARIPOSA, présentaient une hétérogénéité sur le caractère obligatoire de l'imagerie cérébrale à l'inclusion, sur le type d'imagerie demandé (IRM et/ou TDM) et sur la proportion de patients dont les lésions cérébrales avaient été prétraitées localement[90].

Sur ce sujet, 17 essais randomisés de phase III et 2 essais randomisés de phase II ont été retrouvés et ont rapporté que :

- Les **ITK de 3e génération (osimertinib, lazertinib)** améliorent significativement la survie sans progression par rapport aux ITK de 1re génération chez les patients présentant des métastases cérébrales **(NP2)**. Parmi ceux-ci, **l'osimertinib** présente une activité intracrânienne associée à une amélioration significative de la survie sans progression cérébrale et à une amélioration non significative de la réponse tumorale cérébrale par rapport à l'erlotinib ou au géfitinib. Le bénéfice apporté en survie globale n'est pas statistiquement significatif par rapport à l'erlotinib ou au géfitinib, probablement par manque de puissance statistique sur les analyses menées en sous-groupes **(NP2)**.

- L'association **osimertinib/sels de platine/pemetrexed** améliore significativement la survie sans progression et la survie globale par rapport à l'osimertinib chez les patients présentant des métastases cérébrales **(NP2)**. Néanmoins, le bénéfice apporté en survie sans progression cérébrale et en réponse tumorale cérébrale n'est pas statistiquement significatif **(NP2)**, sauf chez les patients présentant une atteinte cérébrale mesurable (en survie sans progression uniquement) **(NP4)**. Le taux de réponse complète sur les métastases cérébrales est plus important chez les patients traités par l'association, sans test de significativité rapporté **(NP2)**.

- L'association **géfitinib/sels de platine/pemetrexed** améliore significativement la survie globale, la survie sans progression, la survie sans progression cérébrale et la réponse tumorale cérébrale par rapport au géfitinib chez les patients présentant des métastases cérébrales (essai spécifiquement mené sur cette population) **(NP1)**. L'amélioration de la survie sans progression était également suggérée dans les analyses en sous-groupes exploratoires de 2 autres essais de phase III ayant évalué cette combinaison **(NP4)**.

- L'association **amivantamab/lazertinib** améliore significativement la survie sans progression et la survie globale par rapport à l'osimertinib chez les patients présentant des métastases cérébrales. Néanmoins, le bénéfice apporté en survie sans progression cérébrale n'est pas statistiquement significatif et le taux de réponse objective intracrânien est comparable à celui de l'osimertinib **(NP2)**.

- Parmi les 4 essais randomisés de phase II/III ayant rapporté des données issues d'analyses en sous-groupes exploratoires chez les patients traités par une association **ITK anti-EGFR/anti-VEGF**, seul un essai suggère que l'association **erlotinib/bevacizumab** apporte une amélioration de la survie sans progression par rapport à l'erlotinib chez les patients présentant des métastases cérébrales. Les 3 autres essais suggèrent un bénéfice non significatif des associations **erlotinib/bevacizumab, osimertinib/ramucirumab** et **géfitinib/apatinib** sur ce critère par rapport aux mêmes ITK de 1re génération administrés en monothérapie **(NP4)**.

[90] Pour l'étude FLAURA : l'imagerie cérébrale n'était pas obligatoire à l'inclusion (réalisée uniquement pour les sujets avec des métastases cérébrales suspectées ou précédemment confirmées), le recours à l'IRM ou à la TDM était possible, le pourcentage de patients prétraités par radiothérapie dans l'effectif avec des métastases cérébrales était de 25 % et la présence de métastases cérébrales ne constituait pas un critère de stratification. Pour l'étude FLAURA2 : l'imagerie cérébrale était obligatoire à l'inclusion, le recours à l'IRM ou à la TDM était possible (IRM privilégié en l'absence de contre-indication), le pourcentage de patients prétraités par radiothérapie dans l'effectif avec des métastases cérébrales était de 15 % et la présence de métastases cérébrales ne constituait pas un critère de stratification. Pour l'étude MARIPOSA : l'imagerie cérébrale était obligatoire à l'inclusion, avec un recours à l'IRM uniquement, la proportion de patients prétraités était non connue et la présence de métastases cérébrales constituait un critère de stratification.

L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question de la meilleure stratégie thérapeutique de 1re ligne chez les patients présentant des métastases cérébrales, notamment entre l'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed et l'association amivantamab/lazertinib. Dans une comparaison indirecte effectuée dans une méta-analyse en réseau, aucune différence significative n'était rapportée entre ces deux schémas thérapeutiques en survie sans progression **(NP4)**.

- *PATIENTS ÂGÉS*

  Le manque de puissance des analyses en sous-groupes, notamment exploratoires, ne permet pas de répondre formellement à la question du ratio bénéfice-risque des thérapies ciblées chez les patients âgés par rapport aux patients non âgés : le seuil à 65 ans classiquement utilisé dans les principales études pivot est inférieur au seuil d'âge retenu pour définir le sujet âgé (75 ans) et aucun essai comparatif dédié n'a été identifié.

  Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure formellement sur le ratio bénéfice-risque des associations contenant des thérapies ciblées chez les patients âgés par rapport aux monothérapies.

- *PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2*

  Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure formellement sur le ratio bénéfice-risque des thérapies ciblées, notamment en association, chez les patients présentant un PS ≥ 2.

  Sur ce sujet, une étude rétrospective a été retrouvée et a suggéré que l'osimertinib apporte un bénéfice sur la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs d'inéligibilité aux essais cliniques randomisés, et tout particulièrement chez les patients avec un score ECOG ≥ 2 (facteur le plus représenté dans l'étude). Les taux de survenue d'effets indésirables et d'arrêts de traitement pour toxicité étaient identiques entre les deux populations **(NP4)**.

1.3.2. Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20

♦ Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie

- Sur ce sujet, un essai randomisé de phase III a été retrouvé et a montré que le **mobocertinib** n'a pas montré de bénéfice en survie sans progression et en survie globale par rapport au doublet de chimiothérapie standard carboplatine/pemetrexed[91] **(NP1)**.

• Associations contenant une thérapie ciblée anti-EGFR

- Sur ce sujet, un essai randomisé de phase III a été retrouvé et a montré que l'association **amivantamab/carboplatine/pemetrexed** améliore significativement la survie sans progression et la réponse tumorale par rapport au doublet carboplatine/pemetrexed[92], avec une incidence augmentée de toxicités associées à l'amivantamab **(NP1)**. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice de l'association en survie globale.

[91] Dans l'essai EXCLAIM-2 : médianes de SSP : 9,6 mois *vs* 9,6 mois, HR = 1,04, p = 0,803 ; médianes de SG : non atteinte *vs* 30,0 mois, HR = 0,98, p non précisé, $IC_{95\ \%}$: 0,62-1,54.

[92] Dans l'essai PAPILLON : médianes de SSP : 11,4 mois *vs* 6,7 mois, HR = 0,40, p < 0,001 ; taux de réponse objective : 73 % *vs* 47 %, *rate ratio* = 1,50, p < 0,001.

1.3.3. Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une autre mutation non commune de l'EGFR (notamment G719X, L861Q, S768I)

♦ Thérapies ciblées anti-EGFR en monothérapie

- Sur ce sujet, un essai prospectif et comparatif et une analyse poolée non comparative ont été retrouvés et ont montré que **l'afatinib** améliore significativement la survie sans progression) et la durée de réponse tumorale par rapport au doublet de chimiothérapie standard sels de platine/pemetrexed[93], avec une incidence majorée d'effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 **(NP2) (NP4)**. Les données issues d'une analyse poolée non comparative suggèrent également que l'afatinib présente une activité clinique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 60,0 %) **(NP4)**.
- Sur ce sujet, un essai clinique de phase II non comparatif et une étude rétrospective non comparative ont été retrouvés et ont suggéré que **l'osimertinib** présente une activité systémique sur la survie globale (médiane non atteinte), la survie sans progression (médiane de 9,4 mois) et la réponse tumorale (taux de réponse objective de 55,0 %) **(NP3) (NP4)**.
- La faiblesse des effectifs disponibles ne permet pas d'émettre de conclusions spécifiques à chaque mutation non commune de l'EGFR.
- L'apport de données supplémentaires et comparatives est aujourd'hui nécessaire dans cette population.

• Associations contenant une thérapie ciblée anti-EGFR

- L'absence de données disponibles ne permet pas d'émettre de conclusions chez les sujets présentant des mutations non communes de l'EGFR et traités par une association contenant une thérapie ciblée anti-EGFR.
- L'apport de données supplémentaires et comparatives est aujourd'hui nécessaire dans cette population.

[93] Dans l'essai ACHILLES/TORG1834 : médianes de SSP : 10,6 mois *vs* 5,7 mois, HR = 0,421, p = 0,0010 ; durées de réponse médianes : 10,6 mois *vs* 5,6 mois, HR = 0,348, p = 0,0079.

1.4. Recommandations

LÉGENDE

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

RAPPELS

- Le groupe de travail rappelle que ces recommandations de bonnes pratiques cliniques portent sur **les populations avec la situation clinique la plus favorable (< 75 ans, PS 0-1, sans comorbidité limitante).** Des conduites à tenir cliniques sont également proposées pour le traitement des patients âgés ou avec un PS ≥ 2 (dernier bloc de recommandations).
- Le groupe de travail rappelle que les interactions médicamenteuses associées aux ITK doivent être identifiées, avec une vigilance particulière chez les sujets âgés ou avec des comédications[94]. Une conciliation des traitements médicamenteux est à proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1re ligne, si le processus est mis en place dans l'établissement de santé.
- Le groupe de travail rappelle que la participation des patients à des essais cliniques dédiés doit être encouragée.
- Le groupe de travail rappelle l'importance de la décision médicale partagée avec le patient dans le choix de la stratégie thérapeutique.

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MUTATION COMMUNE DE L'EGFR (DÉLÉTION DE L'EXON 19 ET MUTATION L858R DANS L'EXON 21)

- L'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed ou l'association amivantamab/lazertinib sont recommandées en 1re intention (Grade A)[95,96]. Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur la stratégie à privilégier en 1re ligne entre ces deux schémas thérapeutiques.
- L'osimertinib en monothérapie est recommandé en 1re intention en cas d'inéligibilité ou d'impossibilité d'accès à l'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed ou à l'association amivantamab/lazertinib (Grade A).
- Le groupe de travail émet un point de vigilance en regard du profil de tolérance des associations osimertinib/sels de platine/pemetrexed et amivantamab/lazertinib par rapport au profil de tolérance de l'osimertinib en monothérapie et encourage la mise en place d'une stratégie prophylactique pour prévenir et/ou réduire les toxicités associées à ces traitements (Avis d'experts).

[94] Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule et dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

[95] L'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed bénéficie d'une AMM en 1re ligne de traitement et n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence de la HAS à la date de validation de ces recommandations. Il est à souligner que le pemetrexed n'est pas inscrit sur la liste en sus dans le cadre de cette association.

[96] L'association amivantamab/lazertinib bénéficie d'une AMM en 1re ligne de traitement et **ne bénéficie pas d'un remboursement** à la date de validation de ces recommandations (**avis favorable au remboursement** de la Commission de la Transparence de la HAS délivré le 16 juillet 2025).

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MUTATION DE L'EGFR PAR INSERTION DANS L'EXON 20

- L'association amivantamab/carboplatine/pemetrexed est recommandée en 1re intention (Grade A)[97].
- Le groupe de travail émet un point de vigilance en regard du profil de tolérance de l'association amivantamab/carboplatine/pemetrexed et encourage la mise en place d'une stratégie prophylactique pour prévenir et/ou réduire les toxicités associées à ce traitement (Avis d'experts).

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE AUTRE MUTATION NON COMMUNE DE L'EGFR (NOTAMMENT G719X, L861Q, S768I)

- L'afatinib en monothérapie (Grade B) ou l'osimertinib en monothérapie (Grade C) peuvent être proposés en 1re intention.
- Une discussion au cas par cas en RCP est recommandée pour la question de la stratégie à privilégier entre l'afatinib et l'osimertinib, en fonction de la mutation non commune de l'EGFR identifiée. L'avis d'une équipe de biologie moléculaire (RCP de biologie moléculaire si accessible) est encouragé (Avis d'experts).

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS (≥ 75 ANS) OU AVEC UN PS ≥ 2 PRÉSENTANT UNE MUTATION DE L'EGFR

- Une discussion au cas par cas en RCP et avec le patient est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque des traitements de 1re ligne et d'identifier la stratégie thérapeutique à privilégier.
- Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé chez les patients âgés de 75 ans ou plus en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. En fonction des résultats, et si cette dernière est rapidement accessible, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1re ligne et le schéma posologique.

[97] À la date de validation de ces recommandations, l'association amivantamab/carboplatine/pemetrexed dispose d'un accès précoce post-AMM (octroyé le 11 juillet 2024, renouvelé le 24 juillet 2025).

Références bibliographiques

[AULIAC2016] Auliac JB *et al*. Impact of Continuing First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Beyond RECIST Disease Progression in Patients with Advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Retrospective GFPC 04-13 Study. Targ Oncol. 2016;11(2):167-74.

[BAR2023] Bar J *et al*. UNcommon EGFR Mutations: International Case Series on Efficacy of Osimertinib in Real-Life Practice in First-LiNe Setting (UNICORN). 2023 ;18(2) :170-80.

[BROWN2020] Brown H *et al*. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Untreated EGFR Mutated Advanced NSCLC and Response to Osimertinib Versus Comparator in FLAURA. J Thorac Oncol. 2020;15(1):138-43.

[CHEN2022] Chen C *et al*. First-line therapeutic strategy for patients with advanced non-small cell lung cancer with Leu858Arg epidermal growth factor receptor mutations: a Bayesian network meta-analysis. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:1-15.

[CHO2025] Cho BC *et al.* Enhanced Versus Standard Dermatologic Management With Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC: The COCOON Global Randomized Controlled Trial. J Thorac Oncol. 2025;20(10):1517-30.

[CHO2024] Cho BC *et al.* Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2024;391:1486-98.

[CHO2023] Cho BC *et al*. Lazertinib Versus Géfitinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From LASER301. J Clin Oncol. 2023;41(26):4208-17.

[CONNOR WELLS2024] Connor Wells J *et al.* Outcomes of patients with advanced epithelial growth factor receptor mutant lung cancer treated with first-line osimertinib who would not have met the eligibility criteria for the FLAURA clinical trial. 2024;190:107529.

[CORRE2018] Corre R *et al*. Octogenarians with EGFR-mutated on-small cell lung cancer treated by tyrosine-kinase inhibitor: a multicentric real-world study assessing tolerance and efficacy (OCTOMUT study). Oncotarget. 2018;9(9):8252-62.

[DAI2020] Dai L *et al*. Comparative analysis of first-line treatment regimens for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients with stable brain metastases. Ann Palliat Med. 2020;9(4):2062-71.

[FARRIS2020] Farris MS *et al*. Network Meta Analysis of First-Line Therapy for Advanced EGFR Mutation Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Overall Survival. Future Oncol. 2020;16(36):3107-16.

[FELIP2024] Felip E *et al*. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. Ann Oncol. 2024;35(9):805-16.

[FRANEK2019] Franek J *et al*. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2019;15(24):2857-71.

[GOMEZ-RANDULFE2025] Gomez-Randulfe I *et al*. First-line osimertinib compared to earlier generation TKIs in advanced EGFR-mutant NSCLC: A real-world survival analysis. Lung Cancer. 2025;200:108084.

[GREENHALG2021] Greenhalg J *et al*. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;18(3):CD010383.

[GUETZ2016] Guetz GD *et al*. Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis. Targ Oncol. 2016;11(1):41-7.

[HOSOMI2022] Hosomi Y *et al*. Erlotinib with or without bevacizumab as a first-line therapy for patients with advanced nonsquamous epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer: Exploratory subgroup analyses from the phase II JO25567 study. Thorac Cancer. 2022;13(15):2192-200.

[HOSOMI2020] Hosomi Y *et al*. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. J Clin Oncol. 2020;38(2):115-23.

[HOU2021] Hou B *et al*. Clinical outcomes of using second - versus first-Generation EGFR-tkis for the First-Line treatment of advanced NSCLC patients with EGFR mutations: A meta-analysis. Pak J Pharm Sci. 2021;34(4):1459-68.

[HOU2023] Hou X *et al*. Gefitinib Plus Chemotherapy *vs* Gefitinib Alone in Untreated EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Patients With Brain Metastases: The GAP BRAIN Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e2255050.

[HU2023] Hu D *et al*. Efficacy and safety of EGFR-TKIs in combination with angiogenesis inhibitors as first-line therapy for advanced EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med.2023;23(1):207.

[HU2025] Hu W al. Third generation *vs* first generation EGFR-TKIs in the first line treatment for EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials. J Cancer. 2025;16(3):735-47.

[JÄNNE2026] Jänne PA *et al.* Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. New Engl J Med. 2026;394(1):27-38.

[JÄNNE2025] Jänne PA *et al.* First-Line Mobocertinib Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase III EXCLAIM-2 Trial. J Clin Oncol. 2025;43(13):1553-63.

[JÄNNE2023] Jänne PA *et al*. CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2023;42(7):808-20.

[KAWASHIMA2022] Kawashima Y *et al*. Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in Japanese patients with advanced, metastatic, EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NEJ026): overall survival analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2022;10(1):72-82.

[KELLY2019] Kelly RJ *et al*. A phase III, randomized, open-label study of ASP8273 versus erlotinib or géfitinib in patients with advanced stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. Annal Oncol. 2019;30:1127-33.

[KENMOTSU2022] Kenmotsu *et al*. Randomized Phase 2 Study of Osimertinib Plus Bevacizumab Versus Osimertinib for Untreated Patients With Nonsquamous NSCLC Harboring EGFR Mutations: WJOG9717L Study. J Thorac Oncol. 2022;17(9):1098-108.

[KIM2025] Kim K *et al*. Real-world comparative outcomes of EGFR-TKIs for first-line treatment of EGFR+ metastatic non-small-cell lung cancer. Cancer Treat Res Commun. 2025;43:100898.

[LANDRE2024] Landre T *et al*. First-line concomitant EGFR-TKI + chemotherapy versus EGFR-TKI alone for advanced EGFR-mutated NSCLC: a meta-analysis of randomized phase III trials. Expert Rev Anticancer Ther. 2024;24(8):775-80.

[LANDRE2020] Landre T *et al*. First-line angiogenesis inhibitor plus erlotinib versus erlotinib alone for advanced non-small-cell lung cancer harboring an EGFR mutation. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(12):3333-9.

[LE2025] Le X *et al*. A Multicenter Open-Label Randomized Phase II Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve EGFR-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (RAMOSE trial). 2025;43(4):403-11.

[LEE2022] Lee CS *et al*. A real world analysis of first line treatment of advanced EGFR mutated non-small cell lung cancer: A multi-center, retrospective study. J Oncol Pharm Pract. 2022;28(5):1140-51.

[LEE2025] Lee SH *et al*. Lazertinib Versus Osimertinib in Previously Untreated EGFR-mutant Advanced NSCLC: A Randomized, Double-blind, Exploratory Analysis From MARIPOSA. J Thorac Oncol. 2025:S1556-0864(25)00821-4.

[LEI2023] Lei Y *et al*. Comparation of EGFR-TKI (EGFR tyrosine kinase inhibitors) combination therapy and osimertinib for untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancers: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2023;102(30):e34483.

[LI2019] Li L *et al*. Combination of Metformin and Gefitinib as First-Line Therapy for Nondiabetic Advanced NSCLC Patients with EGFR Mutations: A Randomized, Double-Blind Phase II Trial. 2019;25(23):6967-75.

[LIU2023] Liu M *et al*. EGFR inhibitor erlotinib plus monoclonal antibody versus erlotinib alone for first-line treatment of advanced non-small cell lung carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2023;119:110001.

[LORENZI2022] Lorenzi M *et al*. First-Line Osimertinib in Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Outcome and Safety in the Real World: FLOWER Study. Oncologist. 2022;27(2):87-e115.

[LU2023] Lu S *et al*. Befotertinib (D-0316) versus icotinib as first-line therapy for patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 3 study. Lancet Respir Med. 2023;11(10):905-15.

[LU2022] Lu S *et al*. AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib Versus Géfitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutations. J Clin Oncol. 2022;40(27):3162-71.

[MA2024] Ma J *et al*. First-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2024;14(1):22901.

[MAZIÈRES2019] Mazières J *et al.* Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Annal Oncol. 2019;30:1321-8.

[MIYAUCHI2022] Miyauchi E *et al*. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated EGFR. 2022. J Clin Oncol;40(31):3587-92.

[MOK2021] Mok TS *et al.* Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Géfitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. Drugs. 2021;81:257-66.

[MOK2018] Mok TS *et al.* Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Géfitinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and EGFR Activating Mutations. J Clin Oncol. 2018;36:2244-50.

[MOSER2024] Moser SS *et al.* Time on Treatment and Survival Outcomes for Patients Treated With First-line Osimertinib *vs*. Other Tyrosine Kinase Inhibitors, for EGFR Mutation-positive Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: Real-world Experience Data. Anticancer Res. 2024;44(1):257-65.

[MIURA2025] Miura S *et al*. Pragmatic Randomized Study of Afatinib Versus Chemotherapy for Patients With Non–Small Cell Lung Cancer With Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: ACHILLES/TORG1834. J Clin Oncol. 2025;43:2049-58.

[NAKAGAWA2025] Nakagawa K *et al*. RELAY: Final Overall Survival for Erlotinib Plus Ramucirumab or Placebo in Untreated, EGFR-Mutated Metastatic NSCLC. J Thorac Oncol. 2025;20(4):487-99.

[NAKAGAWA2019] Nakagawa K *et al*. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1655-69.

[NORMANDO2015] Normando SRC *et al*. Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase

inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer. Anticancer Drugs. 2015;26(9):995-1003.

[NORONHA2024] Noronha V *et al.* Gefitinib *vs* Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR -Variant Lung Cancer- Long-Term Results of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2024;10(6):824-6.

[NORONHA2020] Noronha V *et al.* Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(2):124-36.

[OKUMA2023] Okuma Y *et al.* First-Line Osimertinib for Previously Untreated Patients With NSCLC and Uncommon EGFR Mutations. The UNICORN Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;10(1):43-51.

[PARK2016] Park K *et al.* Afatinib versus géfitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17:577-89.

[PASSARO2021] Passaro A *et al*. Afatinib in EGFR TKI-Naïve Patients with Locally Advanced or Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of Three Phase IIIb Studies. Front Oncol. 2021;11:709877.

[PAZ-ARES2017] Paz-Ares L *et al*. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Annal Oncol. 2017;28:270-7.

[PICCIRILLO2022] Piccirillo MC *et al.* Addition of Bevacizumab to Erlotinib as First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Nonsquamous NSCLC: The BEVERLY Multicenter Randomized Phase 3 Trial. J Thorac Oncol. 2022;17(9) :1086-97.

[PLANCHARD2023] Planchard D *et al.* Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. New Engl J Med. 2023 ;389 :1935-48.

[PONCE AIX2021] Ponce Aix S *et al*. RELAY, ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, metastatic non-small cell lung cancer: Europe/United States subset analysis. Cancer Treat Res Commun. 2021;27:100378.

[QI2022] Qi Y *et al*. An updated network meta-analysis of EGFR-TKIs and combination therapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2022;12:616546.

[RAMALINGAM2020] Ramalingam SS *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. New Engl J Med. 2020;382:41-50.

[REUNGWETWATTANA2018] Reungwetwattana T *et al.* CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(33):3290-7.

[SABARI2025] Sabari JK *et al.* Overall Survival in EGFR-Mutant Advanced NSCLC Treated With First-Line Osimertinib: A Cohort Study Integrating Clinical and Biomarker Data in the United States. J Thorac Oncol. 2025; S1556-0864(25)00699-9.

[SAITO2019] Saito H *et al*. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):625-35.

[SCHULER2016] Schuler M *et al*. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. J Thorac Oncol. 2016;11(3):380-90.

[SHI2025 - 1] Shi Y *et al*. Efficacy and safety of limertinib versus géfitinib as first-line treatment for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR-sensitising mutation: a randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2025;13(8):677-86.

[SHI2025 - 2] Shi Y *et al*. Rezivertinib versus géfitinib as first-line therapy for patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (REZOR): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet Respir Med. 2025;13(4):327-37.

[SHI2022] Shi Y *et al*. Furmonertinib (AST2818) versus géfitinib as first-line therapy for Chinese patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (FURLONG): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. Lancet Respir Med. 2022;10(11):1019-28.

[SHI2017] Shi Y *et al*. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study. Ann Oncol. 2017;28(10):2443-50.

[SONG2023] Song Y *et al.* First-line treatment with TKI plus brain radiotherapy versus TKI alone in EGFR-mutated non-small cell Lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2023;23(1):1043.

[SORIA2018] Soria JC *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378:113-125.

[SPIRA2025] Spira AI *et al.* Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab-Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. J Thorac Oncol. 2025;20(6):809-16.

[WANG2021] Wang P *et al*. Mefatinib as first-line treatment of patients with advanced EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: a phase Ib/II efficacy and biomarker study. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):374.

[WU2017] Wu YL *et al.* Dacomitinib versus géfitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18:1454-66.

[XU2019] Xu L *et al.* Combination of icotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced lung adenocarcinoma in patients with sensitive EGFR mutations: A randomized controlled study. Lung Cancer. 2019;133:23-31.

[XUE2022] Xue J *et al*. Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Tyrosine Kinase Inhibitor Combination Therapy as First-Line Treatment for Patients with Advanced

EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022;14(19):4894.

[YAMAMOTO2021] Yamamoto N *et al*. Erlotinib plus bevacizumab *vs* erlotinib monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized JO25567 study. Lung Cancer. 2021;151:20-4.

[YANG2025-1] Yang J *et al.* Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of First-Line Osimertinib Plus Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Advanced NSCLC. Clin Pharmacol Ther. 2025;118(5):1110-21.

[YANG2025-2] Yang JCH *et al.* Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. New Engl J Med. 2025.

[YANG2020] Yang JCH *et al.* Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. J Thorac Oncol. 2020;15(5):803-15.

[YANG2015 - 1] Yang JCH *et al.* Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015;16:141-51.

[YANG2015 - 2] Yang JCH *et al.* Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol. 2015;16(7):830-8.

[ZHANG2025] Zhang M, Sun L. First-line treatment for advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-squamous non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. Front Oncol. 2025;14:1498518.

[ZHANG2022] Zhang S *et al.* Comparative Efficacy and Safety of TKIs Alone or in Combination With Antiangiogenic Agents in Advanced EGFR-Mutated NSCLC as the First-Line Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Lung Cancer. 2022;23(2): 159-69.

[ZHAO2021] Zhao H *et al*. Apatinib Plus Gefitinib as First-Line Treatment in Advanced EGFR-Mutant NSCLC: The Phase III ACTIVE Study (CTONG1706). J Thorac Oncol. 2021;16(9):1533-46.

[ZHOU2024] Zhou HQ *et al*. Gefitinib (an EGFR tyrosine kinase inhibitor) plus anlotinib (an multikinase inhibitor) for untreated, EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (FL-ALTER): a multicenter phase III trial. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):215.

[ZHOU2023] Zhou C *et al*. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. New Engl J Med. 2023;389:2039-51.

[ZHOU2021] Zhou Q *et al.* Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A multicenter phase 3 study. Cancer Cell. 2021;39(9):1279-91.

2. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ALK

2.1. Sélection bibliographique

2.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2015 et le 2 octobre 2025, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de l'expertise (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/10/02[Date - Publication]

Une seconde équation a également été construite pour rechercher des études relatives aux différentes populations particulières identifiées pour ces recommandations (équation « populations particulières ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR

antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (elderly[Title] OR "performance status"[Title] OR PS[Title] OR ECOG[Title] OR comorbid*[Title] OR comedication*[Title] OR "brain metastas*"[Title] OR "bone metastas*"[Title] OR "liver metastas*"[Title] OR "hepatic metastas*"[Title] OR oligometasta*[Title] OR oligo-metasta*[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01: 2025/10/02[Date - Publication]

Enfin, une équation dédiée ne reprenant que les termes spécifiques aux réarrangements ALK a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « ALK ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/10/02[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR "neuregulin-1"[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 2.1.3).

2.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec un réarrangement de ALK (effectif ≥ 100, sauf pour populations particulières (patients présentant des métastases cérébrales, patients âgés, PS ≥ 2) ≥ 50).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'un réarrangement de ALK, autres cancers bronchopulmonaires ;
- période : études antérieures à 2015, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des méta-analyses plus récentes ;
- population : études avec un effectif inclus insuffisant (< 100 patients ou < 50 patients pour les articles concernant les populations particulières) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

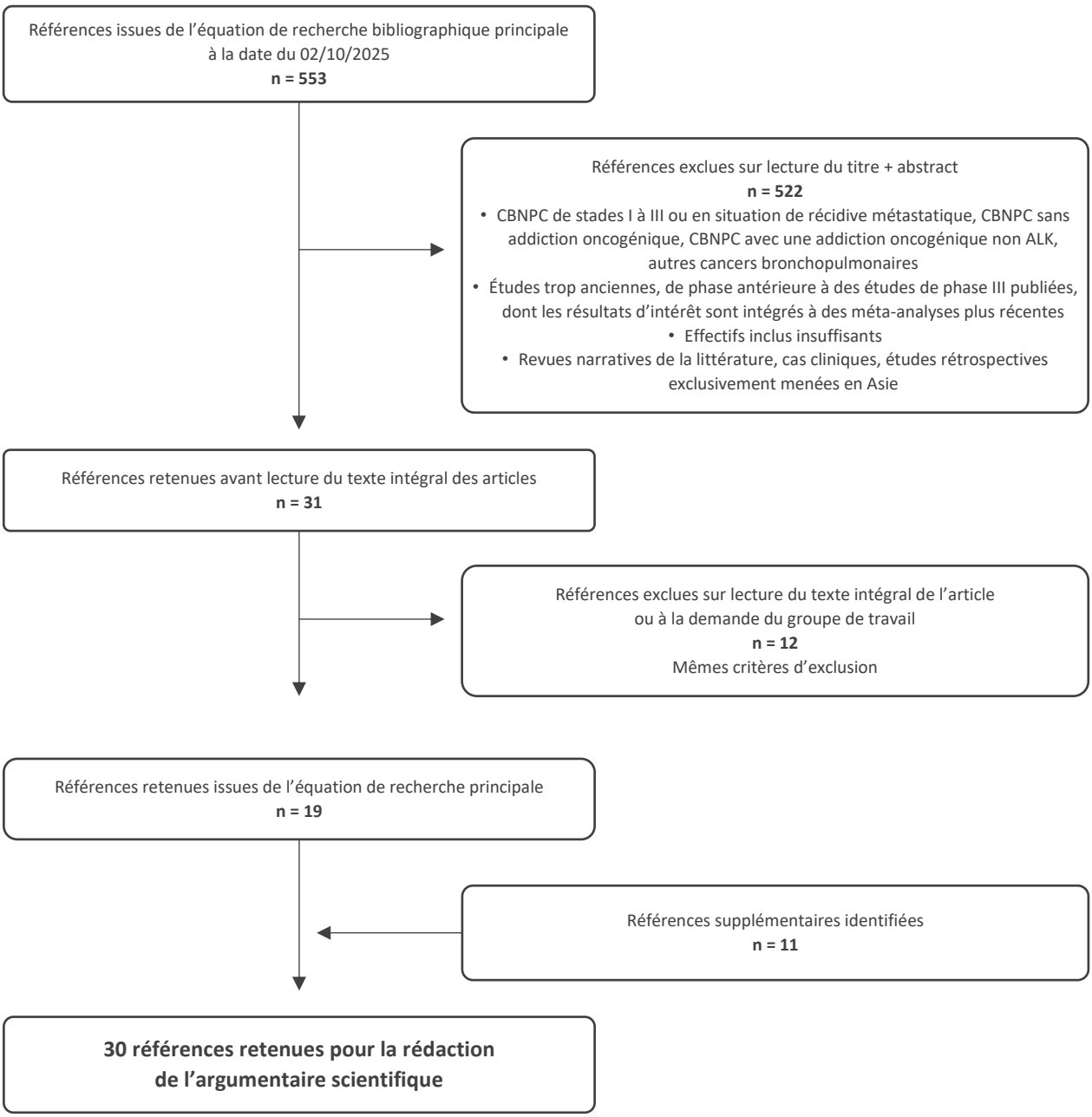
2.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 2 octobre 2025.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 553 références, parmi lesquelles 522 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 11 références ont été exclues après lecture du texte intégral, sur la base des mêmes critères, et 1 a été exclue à la demande du groupe de travail ; 19 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « ALK » a fait remonter 115 références, toutes identifiées précédemment par l'équation principale. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- L'équation « population particulières » a fait remonter 60 références, toutes identifiées précédemment par l'équation principale. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- Par ailleurs, 11 références supplémentaires ont été intégrées : 5 étaient des références présentant des données actualisées ou précédemment publiées d'essais cliniques inclus dans la sélection initiale et 6 étaient issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et des propositions effectuées par le groupe de travail.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final **30 références**. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 2. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 2 (ALK).



2.2. Synthèse des données de la littérature

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-ALK en monothérapie			
ITK ANTI-ALK DE 3E GÉNÉRATION			
[SHAW2020] CROWN	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale et analyses exploratoires post-hoc conduites sur les critères principaux). • Traitement(s) étudié(s) : **lorlatinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	296	NP1
[SOLOMON2023] CROWN			NP4
[SOLOMON2024] CROWN			NP4
[BEARZ2023] CROWN	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse exploratoire). • Traitement(s) étudié(s) : **lorlatinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	115	NP4
[OU2024]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (10 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **lorlatinib** *vs* ITK anti-ALK de 2e et de 1re génération.	Non rapporté	NP4
[WANG2022]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (5 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **lorlatinib** *vs* ITK anti-ALK de 2e et de 1re génération.	1 111	NP4
ITK ANTI-ALK DE 2E GÉNÉRATION			
[PETERS2017] ALEX	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	303	NP1
[MOK2020] ALEX			
[PETERS2026] ALEX			
[ZHOU2019] ALESIA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : asiatique (Chine, Thaïlande, Corée du Sud).	187	NP1
[ZHOU2024] ALESIA			
[HIDA2017] J-ALEX	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : asiatique (Japon).	133	NP2
[HOTTA2022] J-ALEX			

[CAMIDGE2018] ALTA-1L [CAMIDGE2020] ALTA-1L [CAMIDGE2021] ALTA-1L	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **brigatinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	202	NP2
[HORN2021] EXALT3	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **ensartinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	185	NP2
[JEON2024]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* **brigatinib**. • Population (pays) : asiatique (Corée du Sud).	208	NP4
[ZHANG2023]	• Type d'étude : étude rétrospective de registre. • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : multi-ethnique (États-Unis).	364	NP4
[ZOU2022]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib**. • Population (pays) : asiatique (Chine).	110	NP4
[HIZAL2022]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib**. • Population (pays) : turque (Turquie).	274	NP4
[SORIA2017] ASCEND-4	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **céritinib** *vs* sels de platine + pemetrexed. • Population (pays) : internationale.	376	NP1
[LI2019]	• Type d'étude : comparaison indirecte de 2 essais cliniques randomisés. • Traitement(s) étudié(s) : **céritinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	361	NP4
ITK ANTI-ALK DE 1RE GÉNÉRATION			
[SOLOMON2018] PROFILE 1014	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib** *vs* sels de platine + pemetrexed. • Population (pays) : internationale.	343	NP1
[WU2018] PROFILE 1029	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib** *vs* sels de platine + pemetrexed. • Population (pays) : asiatique (Chine, Malaisie, Hong Kong et Thaïlande).	207	NP1
[ZHOU2022]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib**. • Population (pays) : asiatique (Chine).	128	NP4

Populations particulières			
PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES			
[SHAW2020] CROWN [SOLOMON2024] CROWN	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée et analyse exploratoire post-hoc). • Traitement(s) étudié(s) : **lorlatinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	78	NP2 NP4
[GADGEEL2018] ALEX [PETERS2026] ALEX	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	122	NP2
[ZHOU2024] ALESIA	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : asiatique (Chine).	61	NP2
[HIDA2017] J-ALEX [NISHIO2018] J-ALEX [HOTTA2022] J-ALEX	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : asiatique (Japon).	43	NP3
[CAMIDGE2020] ALTA-1L	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **brigatinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : internationale.	81	NP3
[SORIA2017] ASCEND4	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **céritinib** *vs* sels de platine + pemetrexed. • Population (pays) : internationale.	121	NP2
[SOLOMON2018] PROFILE 1014	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib** *vs* sels de platine + pemetrexed. • Population (pays) : internationale.	92	NP2
[WU2018] PROFILE 1029	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib** *vs* sels de platine + pemetrexed. • Population (pays) : asiatique (Chine, Malaisie, Hong Kong et Thaïlande).	53	NP1
[ANDO2023]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (9 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-ALK en monothérapie.**	Non rapporté	NP4
[ZHANG2023]	• Type d'étude : étude rétrospective de registre. • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : multi-ethnique (États-Unis).	111	NP4

[CHEN2021]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : asiatique (Chine).	155	NP4
PATIENTS ÂGÉS			
[HIDA2017] J-ALEX [HOTTA2022] J-ALEX	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **alectinib** *vs* crizotinib. • Population (pays) : asiatique (Japon).	22	NP2
PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2			
Pas d'études éligibles	-	-	-

♦ Thérapies ciblées anti-ALK en monothérapie

- *ITK ANTI-ALK DE 3E GÉNÉRATION*

Un essai de phase III a évalué un ITK anti-ALK de 3e génération par rapport au standard historique de traitement par ITK de 1re génération. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 35.

CROWN est une étude pivot de phase III, internationale et randomisée en ouvert, qui a comparé le **lorlatinib** au standard historique de traitement de 1re ligne par crizotinib chez 296 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ALK et naïfs de traitement systémique. Les patients étaient randomisés 1:1 entre un bras de traitement par lorlatinib (100 mg/jour) et un bras contrôle par crizotinib (250 mg, 2 fois/jour), jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement, sans *cross-over* possible. Il est à noter que 5 patients n'ont pas reçu le traitement par crizotinib, mais ont été inclus dans la population en ITT. La population de l'étude présentait majoritairement des adénocarcinomes bronchiques (94,6 %) au stade métastatique (92,6 %). Les patients randomisés dans le bras lorlatinib avaient un âge médian de 61 ans (EI : 51-69) et un score ECOG 0-1 dans 98 % des cas, tandis que les patients du bras crizotinib avaient un âge médian de 56 ans (EI : 45-66), avec un score ECOG 0-1 dans 94 % des cas. Environ 1 patient sur 5 présentait des métastases asymptomatiques du système nerveux central (n = 78). Il est à noter que 21 patients (7 % de l'effectif) avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante dans le cadre de leur CBNPC, avec la survenue d'une récidive métastatique au moins 12 mois après l'arrêt du traitement. Dans les premières données publiées en 2020, à l'issue d'un suivi médian de 18,3 mois dans le bras expérimental et de 14,8 mois dans le bras contrôle, respectivement 69,1 % et 21,1 % des patients recevaient encore le traitement de 1re ligne. La survie sans progression était significativement améliorée dans l'effectif traité par lorlatinib par rapport à l'effectif traité par crizotinib, avec une médiane non atteinte (IC non calculé) *vs* 9,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,6-11,1) (HR = 0,28 ; $IC_{95\,\%}$: 0,19-0,41 ; p < 0,001) et un taux de SSP à 12 mois de 78 % ($IC_{95\,\%}$: 70-84) *vs* 39 % ($IC_{95\,\%}$: 30-48). Les taux de survie sans progression cérébrale à 12 mois étaient quant à eux de 96 % ($IC_{95\,\%}$: 91-98) *vs* 60 % ($IC_{95\,\%}$: 49-69) (HR = 0,07 ; $IC_{95\,\%}$: 0,03-0,17). Le pourcentage de patients présentant une réponse tumorale objective était également significativement plus élevé dans le bras lorlatinib (ORR : 76 % ($IC_{95\,\%}$: 68-83) *vs* 58 % ($IC_{95\,\%}$: 49-66) ; OR : 2,25 ; $IC_{95\,\%}$: 1,35-3,89), avec une durée de réponse médiane non évaluable (*vs* 10,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,4-11,1) dans le bras contrôle). Les résultats de survie globale étaient immatures au moment du *cut-off* et ne rapportaient pas de différence significative entre les deux traitements sur le risque de décès (HR = 0,72 ; $IC_{95\,\%}$: 0,41-1,25). Les données de tolérance ont rapporté un profil de toxicité distinctif du lorlatinib par rapport aux autres inhibiteurs anti-ALK en général. Les toxicités de tous grades les plus fréquemment rapportées dans cette étude, en comparaison au crizotinib[98], étaient l'hypercholestérolémie (70 %

[98] Incidences avec plus de 10 % d'écart entre les deux bras de traitement.

vs 4 %), l'hypertriglycéridémie (64 % *vs* 6 %), l'œdème (55 % *vs* 39 %), la prise de poids (38 % *vs* 13 %), la neuropathie périphérique (34 % *vs* 15 %), les troubles cognitifs (21 % *vs* 6 %), l'anémie (19 % *vs* 8 %), l'hypertension artérielle (18 % *vs* 2 %), les troubles de l'humeur (16 % *vs* 5 %) et l'hyperlipidémie (11 % *vs* 0 %). Il est à souligner que les troubles cognitifs étaient majoritairement de grade I et réversibles avec une interruption de traitement. Les toxicités plus fréquentes en cas de traitement par crizotinib incluaient la diarrhée (52 % *vs* 21 %), les troubles de la vision (39 % *vs* 18 %), les vomissements (39 % *vs* 13 %), l'augmentation des ALAT (27 % *vs* 14 %), la réduction de l'appétit (25 % *vs* 3 %), la dysgueusie (16 % *vs* 5 %) et la bradycardie (12 % *vs* 1 %). Enfin, une incidence plus fréquente d'effets indésirables de grades 3-4, liés au traitement ou non, a été rapportée dans le groupe lorlatinib (72 % *vs* 56 %), les plus fréquemment retrouvés étant une augmentation du taux de triglycérides (20 %), une prise de poids (17 %), une augmentation du taux de cholestérol (16 %) et de l'hypertension artérielle (10 %) [SHAW2020] **(NP1)**. Dans une analyse post-hoc publiée en 2023, à l'issue d'un suivi médian de 36,7 mois dans le bras expérimental (EI : 31,3-41,9) et de 29,3 mois dans le bras contrôle (EI : 10,8-35,0), ces résultats étaient inchangés pour la survie sans progression médiane (non atteinte (IC non calculé) *vs* 9,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,6-11,1) ; HR = 0,27 ; $IC_{95\,\%}$: 0,18-0,39 ; p non précisé). Les taux de SSP à 24 mois et à 36 mois étaient respectivement de 70 % et 68 % dans le bras lorlatinib et de 26 % et 23 % dans le bras crizotinib [SOLOMON2023] **(NP4)**. Les dernières données publiées rapportent les résultats de l'étude à 5 ans, dans une seconde analyse post-hoc. Les durées de suivi médianes pour la survie sans progression dans chacun des bras de traitement étaient de 60,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 57,4-61,6) et de 55,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 36,8-62,5), avec respectivement 50 % et 5 % des patients toujours sous traitement au moment du *cut-off*. Les résultats de survie sans progression ont à nouveau rapporté une médiane de survie sans progression non atteinte dans le bras lorlatinib ($IC_{95\,\%}$: 64,3-NA), tandis que celle du bras crizotinib était de 9,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,4-10,9) (HR = 0,19 ; $IC_{95\,\%}$: 0,13-0,27). Le lorlatinib montrait toujours une réduction significative du risque de progression cérébrale par rapport au crizotinib, avec un temps avant progression non atteint ($IC_{95\,\%}$: NA-NA) *vs* 16,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,7-21,9) (HR = 0,06 ; $IC_{95\,\%}$: 0,03-0,12) et une probabilité de non progression cérébrale à 5 ans de 92 % ($IC_{95\,\%}$: 85-96) *vs* 21 % ($IC_{95\,\%}$: 10-33). Les taux de SSP à 5 ans étaient respectivement de 60 % ($IC_{95\,\%}$: 51-68) *vs* 8 % ($IC_{95\,\%}$: 3-14). Les taux de réponse objective étaient respectivement de 81 % ($IC_{95\,\%}$: 73-87) *vs* 63 % ($IC_{95\,\%}$: 54-70) (OR = 2,43 ; $IC_{95\,\%}$: 1,43-4,43). Les résultats de survie globale n'étaient pas présentés dans cette analyse en raison de leur immaturité. Les durées médianes de traitement étaient de 57,0 mois pour le lorlatinib (EI : 13,9-63,3) et de 9,6 mois pour le crizotinib (EI : 4,7-17,1), avec des réductions de dose chez respectivement 33 % et 25 % des sujets traités. Les analyses post-hoc conduites chez les patients ayant reçu une dose réduite de lorlatinib dans les 16 premières semaines de traitement (n = 18) n'ont pas rapporté de différence significative en survie sans progression par rapport aux patients dont la dose n'avait pas été réduite (n = 108) (respectivement 3 et 37 évènements de décès ou progression, avec une médiane non atteinte dans les deux effectifs) [SOLOMON2024] **(NP4)**.

TABLEAU 35. Résultats de survie sans progression (SSP) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK de 3e génération *vs* ITK de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
CROWN [SHAW2020]	Lorlatinib*	149	NA (IC non calculé)	0,28 ($IC_{95\,\%}$: 0,19-0,41)	Non rapportée	0,72 ($IC_{95\,\%}$: 0,41-1,25)
	Crizotinib*	147	9,3 ($IC_{95\,\%}$: 7,6-11,1)	*p < 0,001*	Non rapportée	

** ITK de 3e génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

Une analyse exploratoire de l'étude CROWN a récemment cherché à évaluer l'impact de certains variants de fusion du gène ALK et des co-mutations sur l'efficacité du traitement par lorlatinib par rapport au crizotinib. De l'ADNtc a pu être détecté dans 76,1 % (n = 117) et 80,6 % (n = 122) des échantillons de plasma collectés à la l'inclusion dans chacun des bras de traitement, tandis que des échantillons de tissu tumoral étaient disponibles pour respectivement 83,9 % (n = 125) et 78,2 % (n= 115) des patients. Les résultats de l'analyse,

détaillés dans le tableau 36, rapportent un bénéfice du lorlatinib par rapport au crizotinib en survie sans progression et en réponse tumorale indépendant de la nature du variant de fusion du gène ALK ou de la présence d'une co-mutation TP53 [BEARZ2023] **(NP4)**.

TABLEAU 36. Résultats de survie sans progression (SSP), de réponse objective (ORR) et de durée de réponse (DOR) du lorlatinib *vs* crizotinib en fonction du type de variant de fusion du gène ALK et de la présence d'une co-mutation TP53 dans l'essai clinique CROWN [BEARZ2023] (NP4).

	Lorlatinib				**Crizotinib**			
Variant de fusion ALK	**n**	**SSP médiane (mois)**	**ORR (%)**	**DOR médiane (mois)**	**n**	**SSP médiane (mois)**	**ORR (%)**	**DOR médiane (mois)**
Dans l'ADNtc								
Variant 1 (EML4 exon 13 - ALK exon 20)	20	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	80,0 ($IC_{95\%}$: 56,3-94,3)	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	26	7,4 ($IC_{95\%}$: 5,5-9,3)	50,0 ($IC_{95\%}$: 29,9-70,1)	5,7 ($IC_{95\%}$: 5,6-NA)
Variant 2 (EML4 exon 20 - ALK exon 20)	7	NA ($IC_{95\%}$: 32,9-NA)	85,7 ($IC_{95\%}$: 42,1-99,6)	NA ($IC_{95\%}$: 15,9-NA)	2	NA ($IC_{95\%}$: 3,7-NA)	50,0 ($IC_{95\%}$: 1,3-98,7)	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)
Variant 3 (EML4 exon 6 - ALK exon 20)	18	33,3 ($IC_{95\%}$: 14,7-NA)	72,2 ($IC_{95\%}$: 46,5-90,3)	NA ($IC_{95\%}$: 12,8-NA)	23	5,5 ($IC_{95\%}$: 5,3-9,2)	73,9 ($IC_{95\%}$: 51,6-89,8)	6,5 ($IC_{95\%}$: 3,7-9,2)
Autres variants (4, 5, 7 et 8 combinés)	15	33,1 ($IC_{95\%}$: 12,6-NA)	86,7 ($IC_{95\%}$: 59,5-98,3)	31,3 ($IC_{95\%}$: 16,4-NA)	9	11,0 ($IC_{95\%}$: 7,2-16,0)	66,7 ($IC_{95\%}$: 29,9-92,5)	9,3 ($IC_{95\%}$: 5,6-NA)
Dans le tissu tumoral								
Variant 1 (EML4 exon 13 - ALK exon 20)	21	NA ($IC_{95\%}$: 25,8-NA)	85,7 ($IC_{95\%}$: 63,7-97,0)	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	19	12,9 ($IC_{95\%}$: 7,4-NA)	47,4 ($IC_{95\%}$: 24,4-71,1)	NA ($IC_{95\%}$: 18,4-NA)
Variant 2 (EML4 exon 20 - ALK exon 20)	6	NA ($IC_{95\%}$: 32,9-NA)	100,0 ($IC_{95\%}$: 54,1-100,0)	NA ($IC_{95\%}$: 31,1-NA)	7	29,0 ($IC_{95\%}$: 11,0-NA)	57,1 ($IC_{95\%}$: 18,4-90,1)	18,2 ($IC_{95\%}$: 9,2-27,3)
Variant 3 (EML4 exon 6 - ALK exon 20)	25	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	80,0 ($IC_{95\%}$: 59,3-93,2)	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	22	8,1 ($IC_{95\%}$: 5,3-12,8)	68,2 ($IC_{95\%}$: 45,1-86,1)	7,8 ($IC_{95\%}$: 4,6-12,9)
Autres variants (4, 5, 7 et 8 combinés)	8	NA ($IC_{95\%}$: 12,6-NA)	75,0 ($IC_{95\%}$: 34,9-96,8)	NA ($IC_{95\%}$: 10,8-NA)	8	11,0 ($IC_{95\%}$: 5,6-16,0)	62,5 ($IC_{95\%}$: 24,5-91,5)	10,1 ($IC_{95\%}$: 3,8-NA)
Co-mutation TP53	**n**	**SSP médiane (mois)**	**ORR (%)**	**DOR médiane (mois)**	**n**	**SSP médiane (mois)**	**ORR (%)**	**DOR médiane (mois)**
Dans l'ADNtc								
TP53 +	41	NA ($IC_{95\%}$: 18,2-NA)	70,7 ($IC_{95\%}$: 54,5-83,9)	NA ($IC_{95\%}$: 18,3-NA)	41	7,2 ($IC_{95\%}$: 5,4-9,3)	56,1 ($IC_{95\%}$: 39,7-71,5)	7,4 ($IC_{95\%}$: 5,6-16,6)
		Lorlatinib *vs* crizotinib : HR = 0,28 ($IC_{95\%}$: 0,149-0,534)				-		
TP53 -	56	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	78,6 ($IC_{95\%}$: 65,5-88,4)	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	59	10,8 ($IC_{95\%}$: 7,4-11,4)	61,0 ($IC_{95\%}$: 47,4-73,5)	9,5 ($IC_{95\%}$: 7,4-12,9)
		Lorlatinib *vs* crizotinib : HR = 0,24 ($IC_{95\%}$: 0,133-0,428)				-		
Dans le tissu tumoral								
TP53 +	23	NA ($IC_{95\%}$: 5,3-NA)	69,6 ($IC_{95\%}$: 47,1-86,8)	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	18	9,2 ($IC_{95\%}$: 3,7-21,9)	55,6 ($IC_{95\%}$: 30,8-78,5)	7,8 ($IC_{95\%}$: 6,2-20,0)
		Lorlatinib *vs* crizotinib : HR = 0,48 ($IC_{95\%}$: 0,202-1,151)				-		
TP53 -	56	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	82,1 ($IC_{95\%}$: 69,6-91,1)	NA ($IC_{95\%}$: NA-NA)	51	11,1 ($IC_{95\%}$: 9,5-20,2)	58,8 ($IC_{95\%}$: 44,2-72,4)	12,9 ($IC_{95\%}$: 9,2-NA)
		Lorlatinib *vs* crizotinib : HR = 0,25 ($IC_{95\%}$: 0,131-0,469)				-		

En l'absence de données prospectives issues d'essais randomisés ayant comparé le lorlatinib aux ITK de 2e génération, deux méta-analyses en réseau ont cherché à identifier les stratégies thérapeutiques les plus efficaces en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec réarrangement de ALK en comparant indirectement les essais cliniques de phase III publiés. Leurs principaux résultats, reportés dans le tableau 37, suggèrent que le lorlatinib constitue l'ITK anti-ALK le plus efficace en survie sans progression [OU2024] [WANG2022] **(NP4)**.

TABLEAU 37. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans les méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les ITK anti-ALK de 3e et de 2e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK.

Nom de l'étude	ITK anti-ALK	Essais cliniques inclus	Nb de patients	Résultats des méta-analyses en réseau et classement des schémas thérapeutiques
[OU2024]	Alectinib Brigatinib Céritinib Crizotinib Ensartinib Lorlatinib	ALEX ALESIA ALTA-1L ASCEND-4 ASCEND-8 CROWN EXALT3 J-ALEX PROFILE 1014 PROFILE 1039	Non rapporté	**Résultats pour la SSP :** • Lorlatinib > alectinib* (HR = 0,61 ; $IC_{95\,\%}$: 0,39-0,97) • Lorlatinib > brigatinib (HR = 0,57 ; $IC_{95\,\%}$: 0,35-0,93) • Lorlatinib > ensartinib (HR = 0,55 ; $IC_{95\,\%}$: 0,33-0,91) • Lorlatinib > céritinib** (HR = 0,31 ; $IC_{95\,\%}$: 0,15-0,65) • Lorlatinib > crizotinib (HR = 0,28 ; $IC_{95\,\%}$: 0,20-0,40) • Lorlatinib > céritinib*** (HR = 0,22 ; $IC_{95\,\%}$: 0,13-0,36) • Lorlatinib > chimiothérapie standard (HR = 0,12 ; $IC_{95\,\%}$: 0,08-0,18)
				Résultats pour l'incidence de toxicités de grades 3-4 : • Lorlatinib > alectinib (OR = 2,95 ; $IC_{95\,\%}$: 1,58-5,47) • Lorlatinib > brigatinib ***(NS)*** (OR = 1,31 ; $IC_{95\,\%}$: 0,65-2,65)
[WANG2022]	Alectinib Brigatinib Lorlatinib Crizotinib	ALEX ALESIA ALTA-1L CROWN J-ALEX	1 111	**Résultats pour la SSP :** • Lorlatinib > alectinib (HR = 0,59 ; $IC_{95\,\%}$: 0,37-0,94 ; p = 0,03) • Lorlatinib > brigatinib (HR = 0,54 ; $IC_{95\,\%}$: 0,31-0,94 ; p = 0,03)
				Classement scores SUCRA pour la SSP : 1/ Lorlatinib (97,5 %) 2/ Alectinib (score SUCRA non précisé) 3/ Brigatinib (score SUCRA non précisé) 4/ Crizotinib (score SUCRA non précisé)
				Résultats de tolérance : Pas de différence significative rapportée entre le lorlatinib, l'alectinib et le brigatinib pour la survenue d'effets indésirables de tous grades, d'effets indésirables conduisant à une interruption du traitement et d'effets indésirables conduisant à une réduction de dose

NS : non significatif • SUCRA : surface sous la courbe de classement cumulatif.
** Résultats rapportés pour l'alectinib à une dose de 600 mg, 2 fois/jour.*
*** Résultats rapportés pour le céritinib à une dose de 450 mg, 1 fois/jour.*
**** Résultats rapportés pour le céritinib à une dose de 750 mg, 1 fois/jour.*

- *ITK ANTI-ALK DE 2E GÉNÉRATION*

Cinq essais de phase III ont évalué des ITK anti-ALK de 2e génération par rapport au standard historique de traitement par ITK de 1re génération. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 38.

L'**alectinib** a été comparé au crizotinib en 1re ligne de traitement des CBNPC de stade avancé avec réarrangement de ALK dans 3 essais cliniques multicentriques de phase III : l'essai pivot ALEX, qui a été réalisé à une échelle internationale, et les essais ALESIA et J-ALEX, qui ont été menés exclusivement en Asie.

ALEX est un essai international randomisé en ouvert dont l'objectif était de comparer l'**alectinib** au traitement standard par crizotinib chez 303 patients naïfs de traitement systémique. Les patients étaient randomisés 1:1 entre un bras de traitement par alectinib (600 mg, 2 fois/jour) et un bras de traitement par crizotinib (250 mg, 2 fois/jour) jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement, sans *cross-over* possible. Les âges médians des effectifs étaient respectivement de 58,0 ans (bornes : 25-88) et de 54,0 ans (bornes : 18-91). La population de l'étude présentait majoritairement un bon état général (93 % de PS 0-1), un CBNPC au stade métastatique (96,5 %) et une histologie de type adénocarcinome (92 %). Au total, 40,3 % des patients présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion (n = 122). Dans les premières données publiées de l'étude, à l'issue d'un suivi médian de 18,6 mois dans le bras expérimental (bornes : 0,5-29,0) et de 17,6 mois dans le bras comparateur (bornes : 0,3-27,0), la survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par alectinib par rapport aux patients traités par crizotinib (HR = 0,47 ; $IC_{95\,\%}$: 0,34-0,65 ; p < 0,001), avec des médianes respectivement non atteinte *vs* 11,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,1-13,1) et des taux de SSP à 12 mois de 68,4 % ($IC_{95\,\%}$: 61,0-75,9) *vs* 48,7 % ($IC_{95\,\%}$: 40,4-56,9). L'alectinib était associé à un temps avant progression cérébrale significativement plus important que le crizotinib (HR = 0,16 ; $IC_{95\,\%}$: 0,10-0,28 ; p < 0,001), avec des taux respectifs de survie sans progression cérébrale à 12 mois de 9,4 % ($IC_{95\,\%}$: 5,4-14,7) *vs* 41,4 % ($IC_{95\,\%}$: 33,2-49,4). Les taux de réponse objective étaient de 83 % dans le bras alectinib ($IC_{95\,\%}$: 76,0-88,5) et de 75 % dans le bras crizotinib ($IC_{95\,\%}$: 67,8-82,1). Les résultats de survie globale étaient immatures, sans médianes rapportées et avec des taux de survie respectifs à 12 mois de 84,3 % ($IC_{95\,\%}$: 78,4-90,2) *vs* 82,5 % ($IC_{95\,\%}$: 76,1-88,9) (HR = 0,76 ; $IC_{95\,\%}$: 0,48-1,20 ; p = 0,24) [PETERS2017] **(NP1)**. L'analyse finale de la survie sans progression a été rapportée dans les résultats de l'étude à 5 ans, publiés en 2020. Au moment du *cut-off*, 34,9 % des patients traités par alectinib et 8,6 % des patients traités par crizotinib recevaient toujours ces ITK en 1re ligne. À l'issue d'un suivi médian de 37,8 mois dans le bras expérimental (bornes : 0,5-50,7) et de 23,0 mois (bornes : 0,3-49,8) dans le bras comparateur, la survie sans progression était toujours significativement améliorée chez les patients traités par alectinib par rapport aux patients traités par crizotinib, avec des médianes respectives de 34,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,7-NA) *vs* 10,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,1-12,9) (HR = 0,43 ; $IC_{95\,\%}$: 0,32-0,58 ; p < 0,0001). Les taux de survie sans progression à 2 ans, 3 ans et 4 ans étaient respectivement de 56,6 %, 46,4 % et 43,7 % dans le bras alectinib *vs* 24,8 %, 13,5 % et NE dans le bras crizotinib. À l'issue d'un suivi médian de 48,2 mois dans le bras expérimental (bornes : 0,5-62,7) et de 23,3 mois (bornes : 0,3-60,6) dans le bras comparateur, les résultats de survie globale étaient toujours immatures, avec un taux de survie à 5 ans de 62,5 % ($IC_{95\,\%}$: 54,3-70,8) chez les patients traités par alectinib et de 45,5 % ($IC_{95\,\%}$: 33,6-57,4) chez les patients traités par crizotinib (médianes de SG : non atteinte *vs* 57,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 34,6-NA) ; HR = 0,67 ; $IC_{95\,\%}$: 0,46-0,98 ; p = 0,0376) [MOK2020] **(NP1)**. Dans les dernières données disponibles, publiées en 2025, les durées médianes de suivi dans chacun des bras de traitement étaient de 53,5 mois (bornes : 0,5-126,8) et de 23,3 mois (bornes : 0,3-123,5), avec respectivement 13,8 % et 3,3 % des patients toujours sous traitement de 1re ligne. Au total, 13 patients ont été perdus de vue au cours du suivi. Les résultats matures de survie globale ont rapporté une médiane numériquement supérieure dans le bras alectinib par rapport au bras crizotinib (81,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 62,3-NA) *vs* 54,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 34,6-75,6)), avec une amélioration n'ayant pas atteint la significativité statistique (HR = 0,78 ; $IC_{95\,\%}$: 0,56-1,08 ; p = 0,13)[99]. Les taux de survie à 7 ans étaient respectivement de 48,6 % ($IC_{95\,\%}$: 40,0-57,3) *vs* 38,2 % ($IC_{95\,\%}$: 28,9-47,5). Le traitement par alectinib était également associé à une amélioration significative de la durée de réponse médiane (42,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 31,3-51,3) *vs* 11,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,9-13,0) ; HR = 0,41 ; $IC_{95\,\%}$: 0,30-0,56). Au moment de ce dernier *cut-off*, les durées médianes de traitement étaient de 28,1 mois pour l'alectinib (bornes : 0-127) et de 10,8 mois pour le crizotinib (bornes : 0-123). Au total, respectivement 44,1 % et 13,9 % des patients ont reçu un traitement par ITK pendant plus de

[99] L'absence de significativité statistique est ici corrélée par les auteurs au manque de puissance statistique de l'analyse de survie globale, critère d'efficacité secondaire d'une étude conçue pour démontrer un avantage en survie sans progression.

3 ans, 31,6 % et 7,3 % pendant plus de 5 ans, et 17,8 % et 4,0 % pendant plus de 9 ans. Les données de tolérance à long terme rapportent des taux d'effets indésirables liés au traitement de 82,2 % dans le bras alectinib et de 89,4 % dans le bras crizotinib. Les taux de survenue de toxicités de grades 3-5, liées au traitement ou non, étaient similaires entre les deux bras de l'étude (57,9 % *vs* 57,6 %). Les plus retrouvées dans le bras alectinib étaient l'anémie (7,2 %), l'augmentation des ASAT (5,3 %), la pneumonie (5,3 %) et l'infection urinaire (5,3 %). Les plus retrouvées dans le bras crizotinib étaient l'augmentation des ALAT (16,6 %), l'augmentation des ASAT (10,6 %) et la neutropénie (6,0 %). Des effets indésirables ayant conduit à une réduction de dose, une interruption de traitement ou un arrêt complet du traitement ont été rapportés chez respectivement 23,0 %, 32,2 % et 17,8 % des patients traités par alectinib et 19,9 %, 28,5 % et 14,6 % des patients traités par crizotinib [PETERS2026] **(NP1)**.

L'essai **ALESIA,** mené en Chine, Thaïlande et Corée du Sud, a inclus 187 patients présentant un CBNPC de stade avancé, randomisés 2:1 en ouvert entre un bras de traitement par **alectinib** (600 mg, 2 fois/jour) (n = 125) et un bras de traitement par crizotinib (250 mg, 2 fois/jour) (n = 62) jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement, sans *cross-over* possible. Les patients étaient majoritairement en bon état général (98 % de PS 0-1), avec un CBNPC au stade métastatique dans 92 % des cas et des métastases cérébrales à l'inclusion dans 36 % des cas. Ils présentaient un âge médian de 51 ans (EI : 43-59) dans le bras alectinib et de 49 ans (EI : 41-59) dans le bras crizotinib. Les ITK anti-ALK étudiés étaient administrés en 1re ligne de traitement de la maladie au stade métastatique, mais il est à souligner que 7 % des patients du groupe alectinib (n = 7) et 15 % des patients du groupe crizotinib (n = 9) avaient reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante pour un CBNPC au stade localement avancé préalablement à leur inclusion dans l'essai clinique. À l'issue d'un suivi médian de 16,2 mois (EI : 13,7-17,6) dans le bras expérimental et de 15,0 mois (EI : 12,5-17,3) dans le bras contrôle, les premiers résultats de l'étude ont rapporté une amélioration significative de la survie sans progression en faveur de l'alectinib par rapport au crizotinib (HR = 0,22 ; $IC_{95\,\%}$: 0,13-0,38 ; p < 0,0001 ; selon l'investigateur) [ZHOU2019] **(NP1)**. Dans les données de l'étude à 5 ans (suivis médians de 61 et 51 mois), la survie sans progression était toujours significativement augmentée, avec une médiane de 41,6 mois chez les patients traités par alectinib ($IC_{95\,\%}$: 33,1-58,9)) *vs* 11,1 mois chez les patients traités par crizotinib ($IC_{95\,\%}$: 9,1-18,4) (HR = 0,33 ; $IC_{95\,\%}$: 0,23-0,49 ; p < 0,0001 ; selon l'investigateur). Les taux de réponse objective étaient respectivement de 91,2 % ($IC_{95\,\%}$: 84,8-95,5) *vs* 77,4 % ($IC_{95\,\%}$: 65,0-87,1) et la durée de réponse médiane était significativement améliorée (44,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 33,2-58,9) *vs* 9,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,4-17,0) ; HR = 0,33 ; $IC_{95\,\%}$: 0,22-0,50). Les résultats étaient encore immatures pour la survie globale, et montraient en analyse intermédiaire une réduction du risque de décès associée au traitement par alectinib (HR = 0,60 ; $IC_{95\,\%}$: 0,37-0,99 ; p non précisé) avec des médianes non atteintes dans les deux bras de traitement et des taux de survie à 5 ans de 66,4 % ($IC_{95\,\%}$: 57,9-74,9) *vs* 56,1 % ($IC_{95\,\%}$: 43,0-69,1). La durée médiane de traitement était de 42,3 mois dans le bras expérimental *vs* 12,6 mois dans le bras contrôle, avec respectivement 39,2 % et 8,1 % des patients toujours sous traitement par anti-ALK de 1re ligne au moment du *cut-off*. Le profil de tolérance de l'alectinib était favorable par rapport à celui du crizotinib, avec une incidence d'effets indésirables de grades 3-5 liés aux traitements de 21,6 % *vs* 43,5 % et une incidence d'effets indésirables ayant entraîné une interruption de traitement de 4,8 % *vs* 11,3 % [ZHOU2024] **(NP1)**.

Enfin, l'essai randomisé **J-ALEX** avait pour objectif de démontrer la supériorité de l'**alectinib** par rapport au crizotinib sur une population de 207 patients japonais présentant un CBNPC de stade avancé ou en récidive métastatique avec réarrangement de ALK et naïfs de traitement par ITK. Les sujets inclus étaient randomisés 1:1 en ouvert entre un bras expérimental par alectinib (300 mg, 2 fois/jour) et un bras comparateur par crizotinib (250 mg, 2 fois/jour). Près des deux tiers de la population de l'étude ont reçu le traitement par ITK dans le cadre d'une 1re ligne de traitement (n = 133), tandis que le reste de l'effectif avait été prétraité par chimiothérapie (n = 74). La majorité des patients présentaient un CBNPC de stade IV (73 %) et l'ensemble de l'effectif était décrit en bon état général (PS 0-1), à l'exception de 4 sujets avec un score ECOG 2. Environ un quart des sujets présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion (14 dans le groupe alectinib et 29 dans le groupe crizotinib selon le comité de relecture indépendant), sans précision sur la ligne de traitement concernée chez ces patients. Dans les premières données publiées de l'étude, à l'issue d'un suivi médian de 12,0 mois dans le bras expérimental (EI : 6,5-15,7) et de 12,2 mois dans le bras contrôle (EI : 8,4-17,4), le traitement par alectinib était associé à une amélioration de la survie sans progression par rapport au crizotinib dans le sous-groupe de patients traité en 1re ligne (médianes de SSP : non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 17,5-NA) *vs* 8,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,4-15,7) ; HR = 0,31 ;

$IC_{95\,\%}$: 0,17-0,57, p non précisé) [HIDA2017] **(NP2)**. Dans les résultats de l'étude à 5 ans, et à l'issue d'un suivi médian de 68 mois, aucune différence n'a été observée en survie globale entre les 2 bras de traitement : les résultats étaient encore immatures, avec des médianes non atteintes et des taux de survie respectifs à 5 ans de 63,2 % et 68,2 % (IC non indiqués) (HR = 1,00 ; $IC_{95\,\%}$: 0,57-1,74). Plusieurs limites de l'étude sont à souligner : - J-ALEX a été conduite exclusivement au Japon ; - les ITK anti-ALK étaient administrés en 2e ligne de traitement chez certains patients et les résultats spécifiques à la 1re ligne sont issus d'une analyse en sous-groupes pré-spécifiée ; - la dose utilisée d'alectinib à 300 mg, 2 fois/jour ne constitue pas le dosage approuvé par l'AMM pour ce médicament (600 mg, 2 fois/jour) [HOTTA2022] **(NP2)**.

Le **brigatinib** a, quant à lui, été comparé au crizotinib chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec réarrangement de ALK et naïfs de traitement par ITK dans l'essai pivot **ALTA-1L**. Cet essai international a randomisé en ouvert 275 patients entre un bras expérimental par brigatinib (180 mg, 1 fois/jour) et un bras contrôle par crizotinib (250 mg, 2 fois/jour). Le *cross-over* du bras crizotinib vers le bras brigatinib était permis en cas de progression, après 10 jours d'arrêt de traitement. Il est à souligner que les ITK anti-ALK pouvaient être administrés en 2e ligne de traitement systémique chez certains patients préalablement traités par chimiothérapie (n = 73, soit 27 % de l'effectif) et que les résultats spécifiques à la 1re ligne sont issus d'une analyse en sous-groupes pré-spécifiée. La population en ITT de l'étude avait un âge médian de 59 ans (bornes : 27-89), avec une majorité de sujets en bon état général (96 % avec un score ECOG 0-1) et présentant un CBNPC au stade métastatique (93 %). La proportion de patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion était de 29 % (n = 81). Dans le sous-groupe de patients naïfs de traitement systémique (n = 202), le traitement par brigatinib était associé à une augmentation significative de la survie sans progression par rapport au crizotinib : - à l'issue d'un suivi médian de 11,0 mois et de 9,3 mois (bornes non précisées) dans chacun des bras de traitement (HR = 0,55 ; $IC_{95\,\%}$: 0,34-0,88) ; - à l'issue d'un suivi médian de 24,3 mois (bornes : 0,1-35,6) et de 8,4 mois (bornes : 0,1-36,0) (HR = 0,52 ; $IC_{95\,\%}$: 0,35-0,77) ; puis à l'issue d'un suivi de 40,4 mois (bornes : 0-52,4) et de 15,2 mois (bornes : 0,1-51,7) (HR = 0,50 ; $IC_{95\,\%}$: 0,35-0,73) [CAMIDGE2018] [CAMIDGE2020] [CAMIDGE2021] **(NP2)**. Aucune analyse en sous-groupes n'était rapportée pour la survie globale dans les dernières données publiées de l'étude, en 2021. Dans la population en ITT, cette dernière n'était pas améliorée de manière significative chez les patients traités par brigatinib par rapport aux patients traités par crizotinib en analyse principale (HR = 0,81 ; $IC_{95\,\%}$: 0,53-1,22 ; p = 0,331), avec des médianes non atteintes dans les deux bras de traitement et des taux de survie à 4 ans respectifs de 66 % ($IC_{95\,\%}$: 56-74) *vs* 60 % ($IC_{95\,\%}$: 51-68). Dans les analyses de sensibilité ajustées au *cross-over* du bras comparateur vers le bras expérimental (n = 65), les *hazard ratios* pour le risque de décès étaient de 0,54 selon la méthode MSM ($IC_{95\,\%}$: 0,31-0,92 ; p = 0,023) et de 0,50 selon la méthode IPCW ($IC_{95\,\%}$: 0,28-0,87 ; p = 0,014). Les données de tolérance, également mesurées sur la population en ITT, ont rapporté des taux identiques d'effets indésirables de tous grades (100 %) et des taux d'effets indésirables de grades 3-5 liés aux traitements chez 78 % des patients traités par brigatinib et 64 % des patients traités par crizotinib, les plus fréquents (≥ 10 %) étant une élévation des créatines phosphokinases (26 % *vs* 1 %), une lipase élevée (15 % *vs* 8 %), une hypertension artérielle (14 % *vs* 4 %) et une augmentation des ALAT (4 % *vs* 10 %) [CAMIDGE2021] **(NP1)**.

Enfin, l'étude internationale randomisée de phase III **EXALT3** avait pour objectif de comparer l'**ensartinib** au crizotinib chez 290 sujets avec un CBNPC de stade avancé et naïfs de traitement par ITK. Les patients étaient randomisés 1:1 en ouvert entre un bras de traitement par ensartinib (225 mg, 1 fois/jour) et un bras de traitement par crizotinib (250 mg, 2 fois/jour). L'effectif de l'étude présentait un PS 0-1 dans 95,1 % des cas, une maladie au stade métastatique dans 92,1 % des cas et des métastases cérébrales à l'inclusion dans 35,9 % des cas. Comme pour les études J-ALEX et ALTA-1L, il est à noter qu'environ un quart des patients inclus dans la population en ITT avaient préalablement reçu une 1re ligne de traitement par chimiothérapie (23,8 % dans le groupe ensartinib et 28,6 % dans le groupe crizotinib). À l'issue d'un suivi médian de 23,8 mois (bornes : 0-44) dans le bras expérimental et de 20,2 mois (bornes : 0-38) dans le bras comparateur, l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée a rapporté une amélioration significative de la survie sans progression en faveur de l'ensartinib chez les patients naïfs de traitement systémique (médianes de SSP : non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 20,2-NA) *vs* 11,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,8-16,6) ; HR = 0,43 ; $IC_{95\,\%}$: 0,27-0,68 ; n = 185) [HORN2021] **(NP2)**.

TABLEAU 38. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK de 2e génération *vs* ITK de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	SSP médiane (mois)†	SSP (Hazard Ratio)†	SG médiane (mois)†	SG (Hazard Ratio)†
ALEX [MOK2020] [PETERS2026]	Alectinib* (600mg, 2x/j)	152	34,8 ($IC_{95\,\%}$: 17,7-NA)	0,43 ($IC_{95\,\%}$: 0,32-0,58)	81,1 ($IC_{95\,\%}$: 62,3-NA)	0,78 ($IC_{95\,\%}$: 0,56-1,08)
	Crizotinib*	151	10,9 ($IC_{95\,\%}$: 9,1-12,9)	*p < 0,0001*	54,2 ($IC_{95\,\%}$: 34,6-75,6)	*p = 0,13*
ALESIA [ZHOU2024]‡	Alectinib* (600mg, 2x/j)	125	41,6 ($IC_{95\,\%}$: 33,1-58,9)	0,33 ($IC_{95\,\%}$: 0,23-0,49)	NA (IC non calculé)	0,60 ($IC_{95\,\%}$: 0,37-0,99)
	Crizotinib*	62	11,1 ($IC_{95\,\%}$: 9,1-18,4)	*p < 0,0001*	NA ($IC_{95\,\%}$: 45,5-NA)	*p non précisé*
J-ALEX [HIDA2017]‡ [HOTTA2022]‡	Alectinib (300mg, 2x/j)	66	NA ($IC_{95\,\%}$: 17,5-NA)	0,31 ($IC_{95\,\%}$: 0,17-0,57)	NA (IC non calculé)	1,00 ($IC_{95\,\%}$: 0,57-1,74)
	Crizotinib*	67	8,2 ($IC_{95\,\%}$: 6,4-15,7)	*p non précisé*	NA (IC non calculé)	*p non précisé*
ALTA-1L [CAMIDGE2021]	Brigatinib*	101	Non rapportée	0,50 ($IC_{95\,\%}$: 0,35-0,73)	Non rapportée	Non rapportée
	Crizotinib*	101	Non rapportée	*p non précisé*	Non rapportée	
EXALT3 [HORN2021]	Ensartinib	109	NA ($IC_{95\,\%}$: 20,2-NA)	0,43 ($IC_{95\,\%}$: 0,27-0,68)	Non rapportée	Non rapportée
	Crizotinib*	105	11,1 ($IC_{95\,\%}$: 7,8-16,6)	*p non précisé*	Non rapportée	

** ITK de 2e génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

† Les résultats présentés dans ce tableau correspondent aux données les plus récentes publiées pour chaque étude.

‡ Étude menée sur une population exclusivement asiatique.

En parallèle, plusieurs études menées en vie réelle et remontées par les équations de recherche ont cherché à évaluer ou à comparer l'efficacité des ITK de 2e génération en 1re ligne de traitement chez des populations plus représentatives de la pratique clinique.

L'alectinib et le brigatinib ont été rétrospectivement comparés en 1re ligne dans une étude observationnelle monocentrique sud-coréenne sur une population de 208 patients présentant un CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK. L'effectif présentait un âge médian de 57,17 ans (± 12,68) et était majoritairement constitué de sujets avec un PS 0-1 (97,6 %). Au total, 65,9 % des patients présentaient un CBNPC de stade IV et 34,1 % présentaient un CBNPC en récidive métastatique (aucune précision n'était apportée quant à la réalisation de chimiothérapies adjuvantes ou néoadjuvantes chez ces patients en amont de la récidive). Environ un quart des patients avaient des métastases cérébrales au début du traitement par ITK (25,5 %). Au total, 176 patients ont été traités par alectinib, avec un suivi médian de 27,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 24,6-30,4), et 32 patients ont été traités par brigatinib, avec un suivi médian de 16,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,7-18,3). Les résultats d'efficacité apparaissaient comparables entre les deux ITK, avec des taux de survie sans progression à 12 mois de 84,4 % *vs* 84,1 % et des taux de réponse objective de 92,5 % *vs* 93,8 %. Les médianes de survie sans progression et de survie globale n'étaient pas atteintes. La majorité des effets indésirables rapportés étaient de grade 1-2 pour les deux traitements. Les effets de grade ≥ 3 liés aux traitements les plus rapportés chez les patients traités par alectinib étaient l'anémie (6,9 %) et l'hyperbilirubinémie (5,7 %), tandis que le plus rapporté chez les patients traités par brigatinib était une augmentation des ALAT (12,5 %) [JEON2024] **(NP4)**.

Une étude observationnelle de registre américaine a rétrospectivement cherché à évaluer l'alectinib par rapport au crizotinib en vie réelle et à comparer les résultats obtenus avec ceux de l'étude pivot ALEX. Une cohorte, incluant 364 patients présentant un CBNPC avec réarrangement de ALK et ayant reçu un de ces deux ITK en 1re ligne de traitement systémique entre 2014 et 2019, a été constituée à partir de données de registre nationales (*Flatiron Health Database*). Elle regroupait des CBNPC de tous stades au moment du diagnostic, avec une majorité de stades métastatiques d'emblée (78,8 %). Il est à noter que certaines caractéristiques cliniques étaient davantage retrouvées dans l'effectif traité par alectinib (n = 141) que dans l'effectif traité par crizotinib (n = 223) : les proportions de patients asiatiques (15 % *vs* 5 %), de non-fumeurs (62 % *vs* 50 %), de sujets avec un PS 0-1 (54 % *vs* 36 %) et de métastases cérébrales à l'initiation du traitement par ITK (38 % *vs* 26 %). À l'issue d'un suivi médian de 15,2 mois pour l'alectinib et de 19,5 mois pour le crizotinib, la survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par l'ITK de 2e génération par rapport à l'ITK de 1re génération, avec des médianes respectives de 24,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,8-NA) *vs* 12,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,3-14,4) et un risque de progression ou de décès instantané comparable à celui de l'essai ALEX (HR = 0,46 ; $IC_{95\,\%}$: 0,33-0,65). Les taux de réponse objective et le temps jusqu'à l'arrêt du traitement de 1re ligne étaient plus importants chez les patients traités par alectinib que chez les patients traités par crizotinib (avec pour l'ORR : 78,7 % ($IC_{95\,\%}$: 71,0-85,2) *vs* 48,9 % ($IC_{95\,\%}$: 42,2-55,6) (OR = 3,36 ; $IC_{95\,\%}$: 2,11-5,45) ; pour le TTD : 23,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,3-30,6) *vs* 5,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 4,4-6,5) (HR = 0,32 ; $IC_{95\,\%}$: 0,24-0,43)). À l'issue d'un suivi médian de 19,1 mois pour l'alectinib et de 44,2 mois pour le crizotinib, la survie globale était également significativement améliorée chez les patients traités par alectinib, avec une médiane non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 29,2-NA) *vs* 23,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,0-33,5) (HR = 0,46 ; $IC_{95\,\%}$: 0,31-0,69). Les auteurs associent le meilleur résultat obtenu sur ce rapport de risque par rapport à celui rapporté dans l'essai ALEX à des biais de sélection en défaveur des patients traités par crizotinib et au plus grand nombre d'ITK disponibles en ligne ultérieure de traitement chez les patients inclus dans la cohorte de vie réelle par rapport aux patients inclus dans l'essai clinique [ZHANG2023] **(NP4)**.

Une étude rétrospective multicentrique chinoise a cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance en vie réelle de l'alectinib administré en 1re ligne de traitement sur un effectif de 110 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ALK. Ces derniers présentaient un âge médian de 54 ans (bornes : 18-83), avec une maladie au stade IV ou en récidive métastatique dans 88,2 % des cas, des métastases cérébrales dans 26,4 % des cas (dont 35,7 % de lésions symptomatiques au début du traitement par alectinib). Un quart de l'effectif présentait un score ECOG ≥ 2 (26,4 %). La dose administrée d'alectinib était comprise entre 300 et 600 mg (2 fois/jour), et laissée au choix du praticien. Le suivi médian de l'étude était de 18,3 mois (bornes : 3,9-42,6). Les taux de survie sans progression observés à 12 mois et à 24 mois étaient respectivement de 85,0 % ($IC_{95\,\%}$: 76,3-90,7) et de 81,1 % ($IC_{95\,\%}$: 71,5-87,7). Le taux de réponse objective était de 71,8 % ($IC_{95\,\%}$: 62,4-80,0). Les données de tolérance ont rapporté un taux de survenue de toxicités de grades 3-4 de 6,4 %. Une interruption permanente du traitement par alectinib en raison de la survenue d'un effet indésirable n'a été rapportée que chez 2 patients (1 cas avec diarrhées aigües répétées de grade 3, 1 cas avec une augmentation des ALAT de grade 3 associée à une augmentation de la bilirubine de grade 2) [ZOU2022] **(NP4)**.

Une étude rétrospective turque, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'alectinib en vie réelle chez des patients présentant un CBNPC ALK+ de stade avancé a inclus 274 patients naïfs de traitement par ITK anti-ALK, parmi lesquels 177 sujets étaient naïfs de tout traitement systémique. La population de l'étude présentait un âge médian de 57 ans (bornes : 22-90) et un PS 0-1 dans la majorité des cas (82,1 %). Les proportions de patients avec un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique et avec des métastases cérébrales étaient respectivement de 83,6 % et de 34,7 %. Les patients ayant reçu l'alectinib dans le cadre d'une 1re ligne de traitement présentaient une médiane de survie sans progression de 28,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 18,3-39,3), un taux de SSP à 12 mois de 67 % et un taux de réponse objective de 80,3 % (IC non indiqués) [HIZAL2022] **(NP4)**.

Les limites induites par la nature rétrospective de ces études et par les biais associés aux effectifs inclus sont à souligner.

Un essai de phase III a, quant à lui, évalué un ITK anti-ALK de 2e génération par rapport au standard historique de traitement par chimiothérapie. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 39.

ASCEND-4 est un essai pivot de phase III, international et randomisé en ouvert, dont l'objectif était de comparer le **céritinib** à la chimiothérapie standard de 1re ligne à base de sels de platine chez des patients avec un CBNPC de stade avancé et un réarrangement de ALK. Il a inclus une population de 376 patients présentant majoritairement un PS 0-1 (93 %) et une maladie au stade métastatique (96 %). Près d'un tiers présentaient des métastases cérébrales au diagnostic (32 %). Il est à noter que 19 patients (5 % de l'effectif) avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante dans le cadre d'une maladie à un stade plus précoce, avec la survenue d'une récidive métastatique au moins 12 mois après l'arrêt du traitement. Les sujets étaient randomisés 1:1 entre un bras de traitement par céritinib (750 mg, 1 fois/jour) et un bras de traitement par un doublet de chimiothérapie associant un sel de platine (carboplatine AUC 5-6 mg/ml/min ou cisplatine 75 mg/m²) au pemetrexed (500 mg/m²) (4 cycles de 3 semaines, suivis d'une maintenance par pemetrexed), avec un *cross-over* autorisé vers le bras expérimental en cas de progression sous chimiothérapie. Au total, 12 patients inclus dans le bras chimiothérapie et dans la population en ITT n'ont pas reçu le traitement. Le suivi médian au moment du *cut-off* était de 19,7 mois. La survie sans progression était significativement améliorée chez les patients traités par céritinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec des médianes respectives de 16,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,6-27,2) *vs* 8,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,8-11,1) (HR = 0,55 ; $IC_{95\,\%}$: 0,42-0,73 ; p < 0,00001). Une réponse tumorale objective a été observée chez respectivement 72,5 % ($IC_{95\,\%}$: 65,5-78,7) et 26,7 % des patients ($IC_{95\,\%}$: 20,5-33,7). Le traitement par céritinib était associé à une réponse plus précoce et plus durable que le traitement par chimiothérapie, avec des délais médians avant la réponse tumorale de 6,1 semaines ($IC_{95\,\%}$: 5,9-6,7) *vs* 13,4 semaines ($IC_{95\,\%}$: 11,1-29,7) et des durées de réponse médianes de 23,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,6-NA) *vs* 11,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,8-16,4). Les données de survie globale, encore immatures à la date de publication de l'étude, ont rapporté une médiane non atteinte dans le groupe céritinib ($IC_{95\,\%}$: 29,3-NA) *vs* 26,2 mois dans le groupe chimiothérapie ($IC_{95\,\%}$: 22,8-NA) et des taux de survie estimés à 24 mois de 70,6 % ($IC_{95\,\%}$: 62,2-77,5) *vs* 58,2 % ($IC_{95\,\%}$: 47,6-67,5) (HR = 0,73 ; $IC_{95\,\%}$: 0,50-1,08 ; p = 0,056). Les durées d'exposition aux traitements étaient, en médiane, de 66,4 semaines pour le céritinib (EI : 30,0-83,7) et de 26,9 semaines pour la chimiothérapie (EI : 13,0-62,3). Des effets indésirables de tous grades imputés aux traitements ont été rapportés chez 97 % des patients traités par ITK et chez 89 % des patients traités par chimiothérapie. Des effets indésirables de grades 3-4 imputés aux traitements ont été respectivement rapportés chez respectivement 65 % et 40 % des patients dans chaque bras, les plus fréquemment retrouvés en cas de traitement par céritinib étant : une augmentation des ALAT (30 %), une élévation des taux de gamma-GT (26 %) et une augmentation des ASAT (16 %) [SORIA2017] **(NP1)**.

TABLEAU 39. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK de 2e génération *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
ASCEND-4 [SORIA2017]	Céritinib*	189	16,6 ($IC_{95\,\%}$: 12,6-27,2)	0,55 ($IC_{95\,\%}$: 0,42-0,73) *p < 0,00001*	NA ($IC_{95\,\%}$: 29,3-NA)	0,73 ($IC_{95\,\%}$: 0,50-1,08) *p = 0,056*
	Cisplatine ou carboplatine + pemetrexed	187	8,1 ($IC_{95\,\%}$: 5,8-11,1)		26,2 ($IC_{95\,\%}$: 22,8-NA)	

** ITK de 2e génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

Le céritinib n'ayant pas fait l'objet d'une comparaison directe avec le crizotinib dans le cadre d'un essai clinique randomisé, l'étude de Li *et al.* 2019 a comparé indirectement les études pivot ASCEND-4 et PROFILE 1014, toutes deux réalisées avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme comparateur, dans l'objectif d'estimer la stratégie thérapeutique la plus efficace en 1re ligne entre les deux ITK. ASCEND-4 et PROFILE 1014 présentaient des protocoles de traitement et des critères d'inclusion et d'exclusion globalement similaires, avec comme

différences majeures : - le protocole de chimiothérapie proposé dans le bras contrôle de l'étude (6 cycles sans traitement de maintenance dans PROFILE 1014 et 4 cycles avec maintenance par pemetrexed dans ASCEND-4) ; - le caractère obligatoire du traitement local des métastases cérébrales par radiothérapie (obligatoire dans PROFILE 1014 et réalisée chez seulement 13 % des patients concernés dans ASCEND-4). Une méthode de comparaison indirecte ajustée sur la population a été mise en place afin d'équilibrer les différences entre les caractéristiques des patients inclus dans chacune des études[100]. Elle a rapporté une meilleure efficacité du céritinib en survie sans progression par rapport au crizotinib, avec une médiane de 25,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,9-NA) *vs* 10,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,5-13,8) (p = 0,003) et un taux de SSP à 12 mois de 61,7 % *vs* 47,8 % (p = 0,015) (HR = 0,64 ; $IC_{95\,\%}$: 0,47-0,87) ; p = 0,004). Aucune différence significative n'a été observée en survie globale (HR = 0,82 ; $IC_{95\,\%}$: 0,54-1,27) [LI2019] **(NP4)**.

Il est à souligner que le céritinib a fait l'objet depuis 2018 d'un remplacement de la posologie à 750 mg/jour à jeun par une posologie à 450 mg/jour pendant le repas. Ce nouveau schéma est supporté par les données de l'essai randomisé de phase I ASCEND-8, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance gastro-intestinale du céritinib aux doses de 450 mg ou 600 mg/jour administrées lors du repas et du céritinib à la posologie initiale de l'AMM de 750 mg/jour administrée à jeun. La population de l'étude était composée de 306 patients avec un CBNPC de stade avancé et un réarrangement de ALK, parmi lesquels 198 ont reçu le céritinib en 1re ligne de traitement[101,102].

- *ITK ANTI-ALK DE 1RE GÉNÉRATION*

Deux essais randomisés ont évalué l'ITK anti-ALK de 1re génération (crizotinib) par rapport au standard historique de traitement par chimiothérapie. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 40.

PROFILE 1014 est une étude pivot de phase III internationale qui visait à comparer l'efficacité et la tolérance du **crizotinib** à celles de la chimiothérapie standard de 1re ligne chez 343 patients présentant un CBNPC non épidermoïde de stade avancé avec réarrangement de ALK. Les sujets étaient randomisés 1:1 en ouvert entre un bras expérimental par crizotinib (250mg, 2 fois/jour) et un bras comparateur par doublet associant un sel de platine (carboplatine AUC 5-6 mg/ml/min ou cisplatine 75 mg/m²) au pemetrexed (500 mg/m²) (jusqu'à 6 cycles de 3 semaines, sans maintenance par pemetrexed). Le *cross-over* vers le bras crizotinib était autorisé en cas de progression sous chimiothérapie. La population de l'étude était majoritairement décrite en bon état général (94,5 % de PS 0-1), avec des âges médians de 52 ans (bornes : 22-76) et de 54 ans (bornes : 19-78) dans chaque bras de traitement. Les patients inclus présentaient un CBNPC diagnostiqué au stade IV dans 98 % des cas, avec des métastases cérébrales toutes prétraitées localement à l'inclusion dans 26,5 % des cas. Au total, 1 patient randomisé dans le groupe crizotinib et 2 patients randomisés dans le groupe chimiothérapie dans la population de l'étude en ITT n'ont pas reçu de dose de traitement. Les dernières données publiées pour PROFILE 1014[103] ont rapporté les résultats de l'essai après un suivi médian de 46 mois, au cours duquel 84,2 % des patients ayant reçu la chimiothérapie en 1re ligne ont reçu une ligne ultérieure de traitement par crizotinib. La survie globale était améliorée de manière non statistiquement significative chez les patients traités par crizotinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie, avec une médiane non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 45,8-NA) *vs* une médiane de 45,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 43,4-49,1) (HR = 0,760 ; $IC_{95\,\%}$: 0,548-1,053 ; p = 0,0978). Les taux de survie à 18 mois et à 48 mois étaient respectivement de 83,5 % ($IC_{95\,\%}$: 77,0-88,3) et 56,6 % ($IC_{95\,\%}$: 48,3-64,1) dans le bras crizotinib et de 78,4 % ($IC_{95\,\%}$: 71,3-83,9) et 49,1 % ($IC_{95\,\%}$: 40,5-57,1) dans le bras comparateur. Les durées médianes de traitement étaient respectivement de 14,7 mois (bornes : 0,4-63,5) et de 4,1 mois (bornes : 0,7-6,2). Dans le groupe crizotinib, le taux de survenue de toxicités de grades 3-4 était de 50,3 %, les plus fréquentes étant

[100] Par rapport à la population de l'étude PROFILE 1014, la population d'ASCEND-4 était plus jeune (78,5 % *vs* 84,0 % de patients < 65 ans), avec plus de patients fumeurs (8,0 % *vs* 4,4 %) et de sexe masculin (42,6 % *vs* 38,2 %).

[101] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la Transparence du 17 octobre 2018. Zykadia 150 mg, gélule.

[102] Cho BC *et al.* Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK)–Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND-8 Study. J Thorac Oncol. 2019;14(7):1255-65.

[103] Les premiers résultats de l'essai PROFILE 1014 ont été publiés en 2014. La sélection bibliographique pour ce chapitre a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2015 et le 2 octobre 2025.

la neutropénie (15 %), l'élévation des transaminases (14 %) et l'embolie pulmonaire (8 %). Dans le groupe chimiothérapie, le taux de survenue de toxicités de grades 3-4 était de 53,3 %, les plus fréquentes étant la neutropénie (15 %), l'anémie (10 %), l'embolie pulmonaire (7 %) et la thrombocytopénie (7 %) [SOLOMON2018] **(NP1)**.

Le **crizotinib** a également été comparé à la chimiothérapie standard en 1re ligne du CBNPC avancé avec réarrangement de ALK dans **PROFILE 1029**, un essai de phase III multicentrique, randomisé en ouvert, et exclusivement mené en Asie du Sud-Est (Chine, Malaisie, Hong Kong et Thaïlande). La population de l'étude était composée de 207 patients, d'un âge médian de 49 ans et majoritairement en bon état général (96,2 % de PS 0-1). Ces derniers présentaient le plus souvent un CBNPC au stade métastatique (87,5 % dans le bras crizotinib et 93,2 % dans le bras chimiothérapie), avec un léger déséquilibre entre les pourcentages de patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion (respectivement 20,2 % et 31,1 %). Les protocoles de traitement étaient similaires à ceux de l'étude PROFILE 1014. À l'issue d'un suivi médian de 22,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,5-23,3) et de 21,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,7-23,0) dans chacun des bras de l'étude, une augmentation significative de la survie sans progression a été observée chez les patients traités par crizotinib par rapport à ceux traités par chimiothérapie, avec des médianes respectives de 11,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,3-12,6) *vs* 6,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,7-7,0) (HR = 0,402 ; $IC_{95\,\%}$: 0,286-0,565 ; p < 0,001). Les résultats de réponse tumorale ont rapporté une amélioration significative du taux de réponse objective en faveur du crizotinib (ORR : 87,5 % ($IC_{95\,\%}$: 79,6-93,2) *vs* 45,6 % ($IC_{95\,\%}$: 35,8-55,7) ; p < 0,001), avec des délais médians avant la réponse tumorale de 6,3 semaines (bornes : 5,1-24,9) *vs* 12,1 semaines (bornes : 5,7-36,1) et des durées de réponse de 10,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,2-13,8) *vs* 4,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,8-4,6). Aucune amélioration significative n'a été rapportée en survie globale, avec une médiane de 28,5 mois dans le bras crizotinib ($IC_{95\,\%}$: 26,4-NA) et de 27,7 mois dans le bras chimiothérapie ($IC_{95\,\%}$: 23,9-NA) (HR = 0,897 ; $IC_{95\,\%}$: 0,556-1,445 ; p = 0,33). Les durées de traitement et les profils de tolérance des médicaments étaient comparables à ceux observés dans l'étude PROFILE 1014 [WU2018] **(NP1)**.

TABLEAU 40. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK de 1re génération *vs* chimiothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
PROFILE 1014 [SOLOMON2018]	Crizotinib*	172	Non rapportée	Non rapportée	NA ($IC_{95\,\%}$: 45,8-NA)	0,760 ($IC_{95\,\%}$: 0,548-1,053)
	Cisplatine ou carboplatine + pemetrexed	171	Non rapportée		45,5 ($IC_{95\,\%}$: 43,4-49,1)	*p = 0,0978*
PROFILE 1029 [WU2018]‡	Crizotinib*	104	11,1 ($IC_{95\,\%}$: 8,3-12,6)	0,402 ($IC_{95\,\%}$: 0,286-0,565)	28,5 ($IC_{95\,\%}$: 26,4-NA)	0,897 $IC_{95\,\%}$: 0,556-1,445
	Cisplatine ou carboplatine + pemetrexed	103	6,8 ($IC_{95\,\%}$: 5,7-7,0)	*p < 0,001*	27,7 ($IC_{95\,\%}$: 23,9-NA)	*p = 0,33*

* *ITK de 1re génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

L'impact du niveau d'expression de PD-L1 sur l'efficacité du traitement par crizotinib a été étudié dans une étude rétrospective monocentrique chinoise, sur une population de 128 patients présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV avec un réarrangement de ALK, ayant reçu une 1re ligne de traitement par crizotinib, et dont des tissus tumoraux prélevés avant le début du traitement étaient toujours disponibles. Cet effectif présentait un âge médian de 52 ans, un PS 0-1 dans 93,8 % des cas et une maladie au stade métastatique dans 90,6 % des cas. Le niveau d'expression de PD-L1 était détecté par immunohistochimie, à l'aide du test 22C3. Au total, 98 patients présentaient une expression de PD-L1 < 50 % (76,6 % de l'effectif, dont 75 sujets avec une expression < 1 %) et 30 présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 % (23,4 %), sans différence significative entre ces deux groupes en

regard des caractéristiques cliniques à l'inclusion. Les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % présentaient une survie sans progression et une survie globale réduites par rapport aux patients avec une expression < 50 % (médianes de SSP : 6 mois *vs* 11 mois (IC non indiqués ; HR non rapporté ; p = 0,011) ; médianes de SG : 17 mois *vs* 53 mois (IC non indiqués ; HR = 0,51 ; $IC_{95\,\%}$: 0,24-1,05 ; p = 0,023)). L'expression de PD-L1 ≥ 50% apparaissait comme étant un facteur prédictif indépendant de réduction de la survie sans progression en analyse univariée (HR = 1,71 ; $IC_{95\,\%}$: 1,10-2,66 ; p = 0,018) et en analyse multivariée (HR = 2,00 ; $IC_{95\,\%}$: 1,27-3,17 ; p = 0,003) [ZHOU2022] **(NP4)**.

♦ Populations particulières

- *PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES*

Les essais cliniques randomisés ayant évalué les thérapies ciblées en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK ont tous inclus des patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques et/ou stables, prétraitées localement ou non. Les données disponibles sont issues des analyses en sous-groupes pré-spécifiées ou exploratoires. Les principaux résultats sont reportés dans le tableau 41.

L'essai pivot **CROWN**, qui a comparé le **lorlatinib** au crizotinib sur un effectif de 296 patients, a inclus 78 patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, prétraitées localement ou non[104]. La réalisation d'une imagerie cérébrale était obligatoire à l'inclusion (IRM uniquement) et la présence de métastases cérébrales constituait un facteur de stratification. Au total, 9 patients sur 38 dans le bras lorlatinib et 10 patients sur 40 dans le bras crizotinib avaient reçu une radiothérapie cérébrale avant l'inclusion dans l'étude. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée de l'essai publiée en 2020, le lorlatinib a montré un bénéfice significatif en survie sans progression chez les patients avec et sans métastases cérébrales par rapport au crizotinib (respectivement HR = 0,20 ($IC_{95\,\%}$: 0,10-0,43) et HR= 0,32 ($IC_{95\,\%}$: 0,20-0,49)). Les taux de réponse intracrâniennes objectives étaient respectivement de 66 % ($IC_{95\,\%}$: 49-80) *vs* 20 % ($IC_{95\,\%}$: 9-36) dans chaque bras de l'étude (OR = 8,41 ; $IC_{95\,\%}$: 2,59-27,23), avec des taux de réponses intracrâniennes complètes de 61 % *vs* 15 % [SHAW2020] **(NP2)**. Les données de l'essai les plus récemment publiées sont issues d'une analyse exploratoire post-hoc. Chez les patients présentant des métastases cérébrales, les médianes de survie sans progression rapportées dans le bras lorlatinib et dans le bras crizotinib étaient respectivement non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 18,2-NA) *vs* 7,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,7-9,2) (p < 0,0001), avec des taux de SSP à 12 mois respectifs de 78 % *vs* 22 %. Le lorlatinib était également associé à une réduction significative du risque de progression cérébrale par rapport au crizotinib, avec un temps avant progression cérébrale non atteint ($IC_{95\,\%}$: NA-NA) *vs* 7,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,7-11,0) (HR = 0,03 ; $IC_{95\,\%}$: 0,01-0,13) et un taux de non progression cérébrale à 5 ans de 83 % ($IC_{95\,\%}$: 64-93) *vs* non évaluable[105]. Cette réduction significative du risque de progression intracrânienne était également observée chez les patients sans métastases cérébrales, avec un temps avant progression cérébrale non atteint ($IC_{95\,\%}$: NA-NA) *vs* 23,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,4-30,8) (HR = 0,05 ; $IC_{95\,\%}$: 0,02-0,13) et des taux de non progression cérébrale à 5 ans de 96 % ($IC_{95\,\%}$: 89,98) *vs* 27 % ($IC_{95\,\%}$: 14-43) [SOLOMON2024] **(NP4)**.

L'essai pivot **ALEX**, qui a comparé l'**alectinib** (600 mg, 2 fois/jour) au crizotinib sur un effectif de 303 patients, a inclus 122 sujets présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, prétraitées localement ou non[106]. Au total, 25 patients sur 64 dans le bras alectinib et 21 patients sur 58 dans le bras crizotinib avaient reçu une radiothérapie cérébrale avant l'inclusion dans l'étude. L'évaluation de la progression cérébrale dans l'essai ALEX reposait sur un suivi prospectif des patients, avec la réalisation obligatoire d'une imagerie cérébrale (TDM ou

[104] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées par radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou par irradiation conventionnelle partielle étaient éligibles si le traitement local était achevé depuis au moins 2 semaines avant l'initiation du traitement systémique de 1re ligne. Les patients ayant reçu une radiothérapie encéphalique en totalité étaient éligibles si le traitement était achevé depuis au moins 4 semaines.

[105] Le taux de non progression cérébrale à 5 ans n'était pas évaluable dans le bras crizotinib car tous les patients avaient présenté une progression intracrânienne ou avaient été censurés au moment de l'analyse des données.

[106] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées par radiothérapie étaient éligibles si le traitement local était achevé depuis au moins 14 jours avant l'initiation du traitement systémique de 1re ligne.

IRM) à l'inclusion et toutes les 8 semaines jusqu'à progression. La présence de métastases cérébrales constituait un facteur de stratification. L'augmentation de la survie sans progression observée chez les patients traités par alectinib par rapport aux patients traités par crizotinib était observée à la fois en présence et en absence de métastases cérébrales (respectivement : HR = 0,40 ; $IC_{95\,\%}$: 0,25-0,64 et HR = 0,51 ; $IC_{95\,\%}$: 0,33-0,80), sans différence significative d'efficacité entre les deux sous-groupes (p = 0,36). Le temps avant progression cérébrale était significativement plus important dans le bras alectinib, à la fois chez les sujets avec métastases cérébrales (HR = 0,18 ; $IC_{95\,\%}$: 0,09-0,36) et sans métastases cérébrales (HR = 0,14 ; $IC_{95\,\%}$: 0,06-0,33). La médiane de survie sans progression dans l'effectif présentant des métastases cérébrales était non atteinte dans le bras alectinib ($IC_{95\,\%}$: 9,2-NA) et de 7,4 mois dans le bras crizotinib ($IC_{95\,\%}$: 6,6-9,6), avec un bénéfice retrouvé à la fois chez les patients ayant reçu un traitement local par radiothérapie (HR = 0,34 ; $IC_{95\,\%}$: 0,15-0,78) et les patients non prétraités (HR = 0,44 ; $IC_{95\,\%}$: 0,25-0,78). Les taux de réponse objective intracrânienne chez les patients prétraités par radiothérapie étaient de 36,0 % dans le groupe alectinib *vs* 28,6 % dans le groupe crizotinib (taux de réponses complètes : 20,0 % *vs* 4,8 %) ; chez les patients non prétraités, ils étaient respectivement de 74,4 % *vs* 24,3 % (taux de réponses complètes : 61,5 % *vs* 10,8 %) [GADGEEL2018] **(NP2)**. L'amélioration de la survie globale observée pour l'alectinib était numériquement supérieure à celle du crizotinib, mais sans significativité statistique, à la fois chez les patients avec des métastases cérébrales (médianes de SG : 63,4 mois *vs* 30,9 mois ; HR = 0,68 ; $IC_{95\,\%}$: 0,40-1,15) et sans métastases cérébrales (médianes de SG : 94,0 mois *vs* 69,8 mois ; HR = 0,87 ; $IC_{95\,\%}$: 0,58-1,32) [PETERS2026] **(NP2)**.

L'essai **ALESIA**, qui a comparé l'**alectinib** (600 mg, 2 fois/jour) au crizotinib sur un effectif de 187 patients, a inclus 61 patients[107] présentant des métastases cérébrales asymptomatiques[108] (41 dans le bras expérimental et 20 dans le bras comparateur, l'essai étant randomisé 2:1, avec respectivement 8 et 5 patients prétraités par radiothérapie cérébrale). La réalisation d'une imagerie cérébrale était obligatoire à l'inclusion (IRM uniquement) et la présence de métastases cérébrales constituait un facteur de stratification. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, l'alectinib a montré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au crizotinib, à la fois chez les patients avec métastases cérébrales (médianes de SSP : 42,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 27,8-60,7) *vs* 9,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,5-12,2) ; HR = 0,17 ; $IC_{95\,\%}$: 0,09-0,33) et sans métastases cérébrales (médianes de SSP : 41,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,5-64,9) *vs* 12,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,2-27,6) ; HR = 0,45 ; $IC_{95\,\%}$: 0,29-0,71). Dans l'effectif avec des métastases cérébrales à l'inclusion, les taux d'incidence de progressions cérébrales à 60 mois étaient de 23,2 % dans le bras alectinib ($IC_{95\,\%}$: 11,8-36,7) *vs* 61,0 % dans le bras crizotinib ($IC_{95\,\%}$: 31,2-81,1) (HR non rapporté). Dans l'effectif sans métastases cérébrales, ils étaient de 9,1 % ($IC_{95\,\%}$: 4,0-16,8) *vs* 25,6 % ($IC_{95\,\%}$: 13,0-40,3) (HR non rapporté) [ZHOU2024] **(NP2)**.

L'essai **J-ALEX**, qui a comparé l'**alectinib** (300 mg, 2 fois/jour) au crizotinib sur un effectif de 207 patients naïfs de traitement par ITK a inclus 43 patients[109] présentant des métastases cérébrales asymptomatiques[110]. La réalisation d'une imagerie cérébrale était obligatoire à l'inclusion (TDM ou IRM) et la présence de métastases cérébrales constituait un facteur de stratification. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, et comme dans les études ALEX et ALESIA, l'alectinib a montré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au crizotinib, à la fois chez les patients avec métastases cérébrales (HR = 0,08 ; $IC_{95\,\%}$: 0,01-0,61) et sans métastases cérébrales (HR = 0,39 ; $IC_{95\,\%}$: 0,23-0,64) [HIDA2017] **(NP3)**. Le temps avant progression cérébrale était plus important chez les patients traités par alectinib, sans significativité statistique chez les patients avec métastases cérébrales (HR = 0,51 ; $IC_{95\,\%}$: 0,16-1,64 ; p = 0,2502) et de manière significative chez les patients sans métastases cérébrales (HR = 0,19 ; $IC_{95\,\%}$: 0,07-0,53 ; p = 0,0004) [NISHIO2018] **(NP3)**. Dans les dernières données disponibles pour l'étude, les résultats étaient encore immatures pour la survie globale et ne rapportaient pas de différence d'efficacité significative entre l'alectinib et le crizotinib, en présence comme en absence de métastases cérébrales (respectivement HR = 1,56 ; $IC_{95\,\%}$: 0,64-3,80 et HR = 0,96 ; $IC_{95\,\%}$: 0,58-1,57). Un biais d'interprétation est ici à souligner en raison de l'hétérogénéité de la population : ces résultats ont été rapportés sur la population en ITT de l'essai, dans laquelle 133 patients ont reçu l'alectinib en 1re ligne et

[107] Effectif de patients avec des métastases cérébrales selon l'investigateur.

[108] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées par radiothérapie étaient éligibles si le traitement local était achevé depuis au moins 14 jours avant l'initiation de l'ITK anti-ALK.

[109] Effectif de patients avec des métastases cérébrales selon le comité de relecture indépendant.

[110] Les patients étaient éligibles si le traitement symptomatique (par exemple corticoïde) administré après un traitement local était achevé depuis au moins 2 semaines avant l'initiation de l'ITK anti-ALK.

74 patients ont reçu l'alectinib en 2e ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine. Aucun résultat en fonction de l'extension cérébrale de la maladie n'a été rapporté chez les patients naïfs de traitement systémique [HOTTA2022] **(NP3)**.

L'essai **ALTA-1L** a comparé le **brigatinib** au crizotinib chez 275 patients naïfs de traitement par ITK, parmi lesquels 81 sujets présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques et non prétraitées. La réalisation d'une imagerie cérébrale était obligatoire à l'inclusion (IRM uniquement) et la présence de métastases cérébrales constituait un facteur de stratification. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, une augmentation significative de la survie sans progression systémique induite par le brigatinib par rapport au crizotinib a été rapportée à la fois chez les patients présentant des métastases cérébrales (médianes de SSP : 24,0 mois ($IC_{95\%}$: 18,4-NA) *vs* 5,6 mois ($IC_{95\%}$: 3,8-9,4) ; HR = 0,25 ; $IC_{95\%}$: 0,14-0,46 ; p < 0,0001) et les patients sans métastases cérébrales (médianes de SSP : 24,0 mois ($IC_{95\%}$: 15,7-NA) *vs* 13,0 mois ($IC_{95\%}$: 9,5-21,1) ; HR = 0,65 ; $IC_{95\%}$: 0,44-0,97 ; p = 0,030). Chez les patients présentant des métastases cérébrales, le brigatinib était également associé à une augmentation significative de la survie sans progression cérébrale par rapport au crizotinib (médianes : 24,0 mois ($IC_{95\%}$: 12,9-NA) *vs* 5,6 mois ($IC_{95\%}$: 3,7-7,5) ; HR = 0,31 ; $IC_{95\%}$: 0,17-0,56 ; p < 0,0001). Chez les patients sans métastases cérébrales, la survie sans progression cérébrale n'était pas significativement améliorée (médianes : 32,3 mois ($IC_{95\%}$: NA-NA) *vs* non atteinte ($IC_{95\%}$: 24,6-NA) ; HR = 0,78 ; $IC_{95\%}$: 0,41-1,48 ; p = 0,3470)[111] [CAMIDGE2020] **(NP3)**. Le bénéfice significatif en survie globale du brigatinib par rapport au crizotinib était retrouvé en présence comme en l'absence de métastases cérébrales (respectivement : HR = 0,25 ; $IC_{95\%}$: 0,14-0,46 et HR = 0,62 ; $IC_{95\%}$: 0,43-0,91). Comme pour l'essai J-ALEX, un biais d'interprétation est à souligner en raison de l'hétérogénéité de la population : ces résultats ont été rapportés sur la population en ITT de l'essai, dans laquelle 202 patients ont reçu le brigatinib en 1re ligne et 73 patients ont reçu le brigatinib en 2e ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine. Aucun résultat en fonction de l'extension cérébrale de la maladie n'a été rapporté chez les patients naïfs de traitement systémique [CAMIDGE2021] **(NP3)**.

L'essai **EXALT-3**, qui a comparé l'**ensartinib** au crizotinib chez 290 patients naïfs de traitement par ITK, a inclus 104 patients avec des métastases cérébrales asymptomatiques. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, l'ensartinib était associé à une amélioration de la survie sans progression, quelle que soit l'extension cérébrale de la maladie à l'inclusion : ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs chez les patients avec métastases cérébrales (HR = 0,55 ; $IC_{95\%}$: 0,30-1,01) et étaient statistiquement significatifs chez les patients sans métastases cérébrales (HR = 0,40 ; $IC_{95\%}$: 0,23-0,70). Comme pour les essais J-ALEX et ALTA-1L, un biais d'interprétation est à souligner en raison de l'hétérogénéité de la population : ces résultats ont été rapportés sur la population en ITT de l'essai (214 patients traités par ensartinib en 1re ligne et 76 traités en 2e ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine). Aucun résultat en fonction de l'extension cérébrale de la maladie n'a été rapporté chez les patients naïfs de traitement systémique [HORN2021] **(NP3)**.

Dans l'essai pivot **ASCEND-4,** qui a comparé le **céritinib** au doublet sels de platine/pemetrexed, la population de l'étude était composée de 376 patients, parmi lesquels 121 présentaient des métastases cérébrales et 50 avaient reçu un traitement local par radiothérapie. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, le céritinib n'a pas montré d'amélioration significative de la survie sans progression chez les patients avec des métastases cérébrales par rapport à la chimiothérapie, avec des médianes respectives de 10,7 mois ($IC_{95\%}$: 8,1-16,4) *vs* 6,7 mois ($IC_{95\%}$: 4,1-10,6) (HR = 0,70 ; $IC_{95\%}$: 0,44-1,12), tandis que le bénéfice était significatif chez les patients sans métastases cérébrales (HR = 0,48 ; $IC_{95\%}$: 0,33-0,69) [SORIA2017] **(NP2)**.

L'essai pivot **PROFILE 1014**, qui a comparé le **crizotinib** au doublet sels de platine/pemetrexed sur un effectif de 343 patients, a inclus 92 patients avec des métastases cérébrales toutes prétraitées à l'inclusion[112]. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, aucun bénéfice n'était retrouvé en survie globale en faveur du crizotinib chez les patients présentant des métastases cérébrales (HR = 1,285 ; $IC_{95\%}$: 0,716-2,306 ; p = 0,3991), tandis qu'il était significatif chez les patients ne présentant pas de métastases cérébrales (HR = 0,672 ; $IC_{95\%}$: 0,457-0,987 ; p = 0,0413) [SOLOMON2018] **(NP2)**.

[111] Les résultats de survie sans progression systémique et cérébrale correspondent ici aux résultats mesurés par le comité de relecture centralisé indépendant.

[112] Les patients étaient éligibles s'ils n'étaient pas sous traitement corticoïde et si les lésions étaient neurologiquement stables depuis au moins 2 semaines avant l'initiation du traitement systémique de 1re ligne.

Enfin, l'essai **PROFILE 1029**, qui a également comparé le **crizotinib** au doublet sels de platine/pemetrexed en 1re ligne de traitement, a inclus 207 patients, parmi lesquels 53 sujets présentaient des métastases cérébrales neurologiquement stables, prétraitées ou non[113]. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, la survie sans progression était significativement augmentée chez les patients traités par crizotinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie, à la fois en cas de présence ou d'absence de lésions cérébrales (respectivement : HR = 0,497 ($IC_{95\,\%}$: 0,261-0,946) et HR = 0,370 ($IC_{95\,\%}$: 0,250-0,549)) [WU2018] **(NP2)**.

TABLEAU 41. Résultats de survie sans progression (SSP), de progression cérébrale et de survie globale (SG) dans les études de phase III ayant évalué un ITK anti-ALK en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Bras comparateur	Métastases cérébrales	N	SSP (Hazard ratio)	Progression cérébrale (Hazard ratio)	SG (Hazard ratio)
ITK anti-ALK de 3e génération							
CROWN [SHAW2020] [SOLOMON2024]	Lorlatinib*	Crizotinib	Oui	78	0,20 ($IC_{95\,\%}$: 0,10-0,43)	TTP cérébrale : 0,03 ($IC_{95\,\%}$: 0,01-0,13)	Non rapportée
			Non	218	0,32 ($IC_{95\,\%}$: 0,20-0,49)	TTP cérébrale : 0,05 ($IC_{95\,\%}$: 0,02-0,13)	Non rapportée
ITK anti-ALK de 2e génération							
ALEX [GADGEEL2018] [PETERS2026]	Alectinib* (600mg, 2x/j)	Crizotinib	Oui	122	0,40 ($IC_{95\,\%}$: 0,25-0,64)	TTP cérébrale : 0,18 ($IC_{95\,\%}$: 0,09-0,36)	0,68 ($IC_{95\,\%}$: 0,40-1,15)
			Prétraitées par RT	46	0,34 ($IC_{95\,\%}$: 0,15-0,78)	TTP cérébrale : 0,11 ($IC_{95\,\%}$: 0,03-0,42)	0,62 ($IC_{95\,\%}$: 0,24-1,60)
			Non prétraitées par RT	76	0,44 ($IC_{95\,\%}$: 0,25-0,78)	TTP cérébrale : 0,22 ($IC_{95\,\%}$: 0,10-0,50)	0,73 ($IC_{95\,\%}$: 0,38-1,38)
			Non	181	0,51 ($IC_{95\,\%}$: 0,33-0,80)	TTP cérébrale : 0,14 ($IC_{95\,\%}$: 0,06-0,33)	0,87 ($IC_{95\,\%}$: 0,58-1,32)
ALESIA [ZHOU2024]‡	Alectinib* (600mg, 2x/j)	Crizotinib	Oui	61	0,17 ($IC_{95\,\%}$: 0,09-0,33)	Non rapportée	Non rapportée
			Non	126	0,45 ($IC_{95\,\%}$: 0,29-0,71)	Non rapportée	Non rapportée
J-ALEX [HIDA2017]†‡ [HATTA2022]†‡	Alectinib* (300mg, 2x/j)	Crizotinib	Oui	43	0,08 ($IC_{95\,\%}$: 0,01-0,61)	TTP cérébrale : 0,51 ($IC_{95\,\%}$: 0,16-1,64)	1,56 ($IC_{95\,\%}$: 0,64-3,80)
			Non	164	0,39 ($IC_{95\,\%}$: 0,23-0,64)	TTP cérébrale : 0,19 ($IC_{95\,\%}$: 0,07-0,53)	0,96 ($IC_{95\,\%}$: 0,58-1,57)
ALTA-1L [CAMIDGE2020]†	Brigatinib*	Crizotinib	Oui	81	0,25 ($IC_{95\,\%}$: 0,14-0,46)	SSP cérébrale : 0,31 ($IC_{95\,\%}$: 0,17-0,56)	0,25 ($IC_{95\,\%}$: 0,14-0,46)
			Non	194	0,65 ($IC_{95\,\%}$: 0,44-0,97)	SSP cérébrale : 0,78 ($IC_{95\,\%}$: 0,41-1,48)	0,62 ($IC_{95\,\%}$: 0,43-0,91)

[113] Les métastases cérébrales devaient être neurologiquement stables depuis au moins 2 semaines avant l'initiation du traitement systémique de 1re ligne.

EXALT3 [HORN2021]†	Ensartinib	Crizotinib	Oui	104	0,55 ($IC_{95\,\%}$: 0,30-1,01)	Non rapportée	Non rapportée
			Non	186	0,40 ($IC_{95\,\%}$: 0,23-0,70)	Non rapportée	Non rapportée
ASCEND-4 [SORIA2017]	Céritinib*	Cisplatine ou carboplatine + pemetrexed	Oui	121	0,70 ($IC_{95\,\%}$: 0,44-1,12)	Non rapportée	Non rapportée
			Non	255	0,48 ($IC_{95\,\%}$: 0,33-0,69)	Non rapportée	Non rapportée
ITK anti-ALK de 1re génération							
PROFILE 1014 [SOLOMON2018]	Crizotinib*	Cisplatine ou carboplatine + pemetrexed	Oui	92	Non rapportée	Non rapportée	1,285 ($IC_{95\,\%}$: 0,716-2,306)
			Non	251	Non rapportée	Non rapportée	0,672 ($IC_{95\,\%}$: 0,457-0,987)
PROFILE 1029 [WU2018]‡	Crizotinib*	Cisplatine ou carboplatine + pemetrexed	Oui	53	0,497 ($IC_{95\,\%}$: 0,261-0,946)	Non rapportée	Non rapportée
			Non	154	0,370 ($IC_{95\,\%}$: 0,250-0,549)	Non rapportée	Non rapportée

*RT : radiothérapie ● TTP : temps avant progression (*time to progression*).*

** ITK bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

† Étude dont les résultats présentent des biais d'interprétation en raison de l'hétérogénéité de la population concernée : les patients inclus étaient naïfs de traitement par ITK anti-ALK et non de traitement systémique (pourcentages des populations en ITT ayant reçu l'ITK en 1re ligne : pour J-ALEX : 64 % ; pour ALTA-1L : 73 % ; pour EXALT3 : 74 %.

‡ Étude menée sur une population exclusivement asiatique.

Une méta-analyse en réseau, menée sur la base des essais cliniques randomisés, a cherché à identifier les ITK anti-ALK les plus efficaces en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec réarrangement de ALK chez les patients présentant des métastases cérébrales.

Elle rapporte notamment dans sa comparaison indirecte que le traitement par un ITK de 3e génération (lorlatinib) est associé à une augmentation significative de la survie sans progression chez les patients présentant des métastases cérébrales par rapport aux ITK de 2e génération (alectinib, brigatinib, céritinib, ensartinib) (HR = 0,399 ; $IC_{95\,\%}$: 0,182-0,874). Les classements des scores SUCRA (surface sous la courbe des classements cumulatifs) suggèrent également que le lorlatinib constitue le schéma thérapeutique le plus efficace en survie sans progression dans cette population. Les résultats principaux de la méta-analyse en réseau sont reportés dans le tableau 42 [ANDO2023] **(NP4)**.

TABLEAU 42. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans la méta-analyse en réseau d'Ando *et al.* 2023 ayant comparé indirectement les ITK anti-ALK en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK chez les patients présentant des métastases cérébrales [ANDO2023] (NP4).

Nom de l'étude	ITK anti-ALK	Essais cliniques inclus	Nb de patients	Résultats des méta-analyses en réseau et classement des schémas thérapeutiques
[ANDO2023]	**ITK de 1re génération :** Crizotinib **ITK de 2e génération :** Alectinib Brigatinib Céritinib Ensartinib **ITK de 3e génération :** Lorlatinib	ALEX ALESIA ALTA-1L ASCEND-4 CROWN EXALT3 J-ALEX PROFILE 1014 PROFILE 1039	Non rapporté	**Résultats pour la SSP :** • ITK de 3e génération > ITK de 2e génération (HR = 0,399 ; $IC_{95\,\%}$: 0,182-0,874) • ITK de 3e génération > ITK de 1re génération (HR = 0,200 ; $IC_{95\,\%}$: 0,096-0,413) • ITK de 2e génération > ITK de 1re génération (HR = 0,501 ; $IC_{95\,\%}$: 0,374-0,672) • ITK de 3e génération > chimiothérapie standard (HR = 0,160 ; $IC_{95\,\%}$: 0,072-0,355) • ITK de 2e génération > chimiothérapie standard (HR = 0,400 ; $IC_{95\,\%}$: 0,283-0,566) • ITK de 1re génération > chimiothérapie standard (HR = 0,800 ; $IC_{95\,\%}$: 0,579-1,104) ***(NS)***

[ANDO2023] (suite)				**Classement scores SUCRA pour la SSP (par génération d'ITK) :** 1/ ITK de 3e génération 2/ ITK de 2e génération 3/ ITK de 1re génération 4/ Chimiothérapie standard **Classement scores SUCRA pour la SSP (par médicament) :** 1/ Lorlatinib 2/ Alectinib 3/ Brigatinib 4/ Ensartinib 5/ Céritinib 6/ Crizotinib 7/ Chimiothérapie standard Les scores SUCRA n'étaient pas précisés.

Plusieurs études rétrospectives ont également été menées afin d'évaluer l'efficacité en vie réelle des ITK anti-ALK en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé dans cette population.

L'étude observationnelle de registre américaine de Zhang *et al.* 2023[114] a ainsi rétrospectivement cherché à comparer l'alectinib au crizotinib en fonction de la présence de métastases cérébrales chez une cohorte de patients ayant reçu un de ces ITK en 1re ligne de traitement de leur CBNPC avec réarrangement de ALK. La cohorte incluait 364 patients, parmi lesquels 37,6 % des sujets traités par alectinib (n = 53/141) et 26,0 % des patients traités par crizotinib (n = 58/223) présentaient des métastases cérébrales au moment de l'initiation de la thérapie ciblée. Dans ce sous-groupe, l'alectinib semblait montrer un bénéfice par rapport au crizotinib en survie sans progression (médianes de SSP : 24,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,3-NA) *vs* 5,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,9-12,9) ; HR = 0,27 ; $IC_{95\,\%}$: 0,14-0,53) et en survie globale (médianes de SG : 29,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 26,7-NA) *vs* 13,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,6-33,6) ; HR = 0,44 ; $IC_{95\,\%}$: 0,21-0,92) [ZHANG2023] **(NP4)**.

Une autre étude rétrospective, monocentrique et menée en Chine, avait pour objectif d'évaluer l'impact du traitement cérébral local sur les résultats d'efficacité du crizotinib administré en 1re ligne de traitement. Elle a inclus un effectif de 155 patients ayant été traités par cet ITK entre 2013 et 2019, dont 55,7 % (n = 64) présentaient des métastases cérébrales au diagnostic. L'âge médian de ce sous-groupe était de 49 ans (bornes : 24-69) et l'ensemble des sujets présentait un CBNPC de stade IV. Au total, 37 de ces patients ont reçu un traitement cérébral local (radiothérapie ou chirurgie) et 24 patients ont uniquement reçu le traitement systémique par crizotinib. La médiane de survie sans progression, le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie rapportés dans l'effectif de patients avec des métastases cérébrales étaient respectivement de 12 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,857-14,143), de 59,0 % et de 98,4 %. Si le taux de réponse rapporté chez les patients prétraités localement apparaissait plus important que celui rapporté chez les patients non prétraités (ORR : 70,2 % *vs* 41,7 % ; p = 0,026), aucune différence significative n'était observée en survie sans progression (médianes de SSP : 13 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,510-15,490) *vs* 12 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,104-16,896 ; p = 0,633) [CHEN2021] **(NP4)**.

- *PATIENTS ÂGÉS*

- Si le concept de « vieillesse » revêt d'autres dimensions que l'âge, l'âge de 75 ans constitue le seuil retenu dans le cadre de la médecine oncogériatrique en France[115,116].

[114] Les résultats de cette étude en population générale sont présentés en page 122 de ce thésaurus.

[115] Institut national du cancer. Enjeux éthiques en oncogériatrie. La personne âgée est-elle toujours respectée ? Avis du comité de déontologie et d'éthique de l'Institut national du cancer. Avril 2022.

[116] Institut national du cancer. Fiche de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Socle commun. Août 2015.

- Les patients âgés constituent une population particulière sous-représentée dans les essais cliniques en oncologie thoracique. Les principales études pivot proposent classiquement un *cut-off* à 65 ans non approprié, rappelle le groupe de travail, pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque des thérapies étudiées dans cette population : - les patients ≥ 75 ans y sont peu représentés, très sélectionnés et non représentatifs de la population âgée retrouvée dans la pratique clinique (absence ou faible nombre de comorbidités, bon état général) ; - les analyses en sous-groupes ne permettent pas à elles-seules d'établir de conclusions sur le sujet.

Les RCP d'AMM des thérapies ciblées en monothérapie précisent : - que les données limitées sur la sécurité et l'efficacité de l'**alectinib**, du **brigatinib**, du **céritinib** et du **lorlatinib** chez les patients ≥ 65 ans suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés[117] ; - qu'aucune différence globale en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée chez les patients ≥ 65 ans traités par **crizotinib** par rapport aux patients plus jeunes[118].

Aucune étude spécifique aux traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK chez des patients âgés n'a été retrouvée lors de l'élaboration cette synthèse des données. Au total, seul un essai randomisé de phase III apporte des résultats d'efficacité spécifiques aux patients âgés : l'essai J-ALEX, dont l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée laisse entrevoir un bénéfice de l'**alectinib** (300 mg, 2 fois/jour) par rapport au crizotinib chez les patients âgés ≥ 75 ans en survie sans progression (HR = 0,28 ; $IC_{95\,\%}$: 0,06-1,19) et en survie globale (HR = 0,48 ; $IC_{95\,\%}$: 0,13-1,72). Il est à souligner que ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs et doivent être interprétés avec vigilance en raison du faible nombre de patients âgés ≥ 75 ans (n = 22/207) [HIDA2017] [HOTTA2022] **(NP2)**.

Le groupe de travail rappelle que la Société Francophone d'Onco-Gériatrie (SoFOG) et la Société de Pneumologie de Langue française (SPLF)/le Groupe d'Oncologie de Langue française (GOLF) ont publié une revue systématique de la littérature associée à un référentiel sur les traitements par thérapie ciblée des patients âgés atteints de CBNPC avec addiction oncogénique[119]. Ce document est disponible sur le site de la SoFOG »[120].

- *PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2*

Aucune étude spécifique aux traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK chez des patients avec un PS ≥ 2 n'a été retrouvée lors de l'élaboration cette synthèse des données.

Plusieurs essais cliniques randomisés de phase III menés en 1re ligne ont inclus des patients avec un score ECOG 2, mais les effectifs concernés étaient insuffisants pour évaluer le ratio bénéfice-risque ITK anti-ALK dans cette population (n < 10).

[117] Résumé des caractéristiques des produits (RCP) ALECENSA®, ALUNBRIG®, ZYKADIA® et LORVIQUA®.

[118] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) XALKORI®.

[119] Greillier L *et al.* Targeted Therapy for Older Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Guidelines from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG) and the French-Language Society of Pulmonology (SPLF)/French-Language Oncology Group (GOLF). Cancers. 2022;14(3):769.

[120] https://sofog.org/type-ressource/referentiels-sofog/

2.3. Conclusions de la littérature

RAPPELS

Les thérapies ciblées ayant une AMM et un remboursement en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ALK à la date de validation de cette expertise sont :

- **l'alectinib,**
- **le brigatinib,**
- **le céritinib,**
- **le crizotinib,**
- **le lorlatinib.**

Les thérapies ciblées ne disposant pas d'une AMM en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ALK à la date de validation de cette expertise sont :

- **l'ensartinib.**

♦ Thérapies ciblées anti-ALK en monothérapie

- *ITK ANTI-ALK DE 3E ET 2E GÉNÉRATION VS ITK ANTI-ALK DE 1RE GÉNÉRATION*

  Sur ce sujet, 6 essais randomisés de phase III ont été retrouvés et ont montré que :

  - Le **lorlatinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport au crizotinib[121] et montre une protection cérébrale significativement plus importante, à la fois chez les patients avec et sans métastases cérébrales au diagnostic **(NP1, NP4)**. L'incidence d'effets indésirables de grades 3-4 est néanmoins augmentée, avec un profil de tolérance distinctif des autres ITK anti-ALK. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice du lorlatinib en survie globale.
  - L'**alectinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport au crizotinib[122] **(NP1)** et montre une protection cérébrale significativement plus importante, à la fois chez les patients avec et sans métastases cérébrales au diagnostic **(NP2)**, avec un taux légèrement inférieur d'effets indésirables de tous grades et un taux identique d'effets indésirables de grades 3-5. Le bénéfice apporté en survie globale est numériquement supérieur en médiane, mais non significatif[122] **(NP1)**.
  - Le **brigatinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport au crizotinib[123] **(NP2)** et montre une protection cérébrale significativement plus importante chez les patients avec et sans métastases cérébrales au diagnostic[124] **(NP3)**, avec un taux identique d'effets indésirables de tous grades et un taux légèrement supérieur d'effets indésirables de grades 3-5 liés au traitement. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice du brigatinib en survie globale.

[121] Dans l'essai CROWN : médianes de SSP : non atteinte *vs* 9,3 mois, HR = 0,28, p < 0,001.

[122] Dans l'essai ALEX (alectinib 600 mg) : médianes de SSP : 34,8 mois *vs* 10,9 mois, HR = 0,43, p < 0,0001 ; médianes de SG : 81,1 mois *vs* 54,2 mois, HR = 0,78, p = 0,13 ● Dans l'essai ALESIA (alectinib 600 mg) : médianes de SSP : 41,6 mois *vs* 11,1 mois, HR = 0,33, p < 0,0001 ; résultats immatures pour la survie globale ● Dans l'essai J-ALEX (alectinib 300 mg) : médianes de SSP : non atteinte *vs* 8,2 mois, HR = 0,31, p non précisé ($IC_{95\,\%}$: 0,17-0,57) ; résultats immatures pour la survie globale.

[123] Dans l'essai ALTA-1L : médianes de SSP non rapportées chez les patients naïfs de traitement (analyse en sous-groupes), HR = 0,50, p non précisé, $IC_{95\,\%}$: 0,35-0,73.

[124] Un biais d'interprétation est à souligner en raison de l'hétérogénéité de la population sur laquelle les résultats de survie sans progression cérébrale ont été mesurés : 27 % de la population de l'étude ALTA-1L avait reçu une 1re ligne de traitement par chimiothérapie avant l'initiation du brigatinib. Aucun résultat spécifique à l'effectif de patients naïfs de traitement systémique n'a été rapporté.

- L'**ensartinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport au crizotinib[125] **(NP2)**, avec une incidence légèrement augmentée d'effets indésirables de tous grades et de grades 3-4. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice de l'ensartinib en survie globale.

Sur ce sujet, une comparaison indirecte de 2 essais randomisés a été retrouvée et a montré que :

- Le **céritinib** semble améliorer la survie sans progression par rapport au crizotinib, sans bénéfice significatif en survie globale **(NP4)**.

- *ITK ANTI-ALK DE 2E ET DE 1RE GÉNÉRATION VS CHIMIOTHÉRAPIE*

  Sur ce sujet, 3 essais randomisés de phase III ont été retrouvés et ont montré que :

  - Le **céritinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine[126], avec une incidence augmentée d'effets indésirables de grades 3-4 liés au traitement. Des données encore immatures suggèrent également un bénéfice en survie globale numériquement supérieur en médiane, mais non significatif[126] **(NP1)**.
  - Le **crizotinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine[127], avec un taux identique d'effets indésirables de grades 3-4. Le bénéfice apporté en survie globale n'est pas significatif[127] **(NP1)**.
  - Ces ITK présentent des profils de tolérance différents de ceux rencontrés pour les chimiothérapies standards à base de sels de platine (avec notamment davantage d'augmentations des transaminases, et moins de toxicités hématologiques).

- *TOUS ITK ANTI-ALK EN MONOTHÉRAPIE :*

  L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question de la meilleure stratégie thérapeutique de 1re ligne chez les patients avec un CBNPC au stade métastatique avec un réarrangement de ALK entre le lorlatinib et les ITK anti-ALK de 2e génération. Dans une comparaison indirecte effectuée dans deux méta-analyses en réseau, le lorlatinib apparaissait comme étant le traitement le plus efficace en survie sans progression **(NP4)**.

♦ Populations particulières

- *PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES*

  Le groupe de travail rappelle que :

  - les données concernant les patients présentant des métastases cérébrales sont issues des analyses en sous-groupes, pré-spécifiées **(NP2, NP3)** ou exploratoires en post-hoc **(NP4)**, des essais randomisés décrits dans la synthèse des données et qu'une vigilance doit être apportée à l'interprétation des résultats ;
  - les résultats rapportés dans les essais cliniques randomisés ont été évalués chez des patients dont les lésions cérébrales étaient asymptomatiques et/ou stables.

Sur ce sujet, 9 essais randomisés de phase III ont été retrouvés et ont rapporté que :

- Le **lorlatinib** améliore significativement la survie sans progression, le temps avant progression cérébrale et les taux de réponses objective et complète intracrâniennes par rapport au

[125] Dans l'essai EXALT-3 : médianes de SSP : non atteinte *vs* 11,1 mois, HR = 0,43, p non précisé, $IC_{95\,\%}$: 0,27-0,68.

[126] Dans l'essai ASCEND-4 : médianes de SSP : 16,6 mois *vs* 8,1 mois, HR = 0,55, p < 0,00001 ; médianes de SG : non atteinte *vs* 26,2 mois, HR = 0,73, p = 0,056.

[127] Dans l'essai PROFILE 1014 : résultats de SSP non rapportés ; médianes de SG : non atteinte *vs* 45,5 mois, HR = 0,760, p = 0,0978 ● Dans l'essai PROFILE 1029 : médianes de SSP : 11,1 mois *vs* 6,8 mois, HR = 0,402, p < 0,001 ; médianes de SG : 28,5 mois *vs* 27,7 mois, HR = 0,897, p = 0,33.

crizotinib chez les patients présentant des métastases cérébrales **(NP2, NP4)**. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice du lorlatinib en survie globale dans cette population.

- L'**alectinib** améliore significativement la survie sans progression et le temps avant progression cérébrale par rapport au crizotinib chez les patients présentant des métastases cérébrales, que ces derniers aient reçu ou non un traitement local par radiothérapie avant l'initiation du traitement systémique. L'amélioration des taux de réponses objective et complète intracrâniennes apparaît plus importante chez les patients non prétraités par radiothérapie. Le bénéfice apporté en survie globale est numériquement supérieur en médiane, mais non significatif **(NP2)**.
- Le **brigatinib** améliore significativement la survie sans progression, la survie sans progression cérébrale et la survie globale par rapport au crizotinib chez les patients présentant des métastases cérébrales **(NP3)**[128].
- L'**ensartinib** n'améliore pas significativement la survie sans progression chez les patients présentant des métastases cérébrales **(NP3)**[129].
- Le **céritinib** n'améliore pas significativement la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine chez les patients présentant des métastases cérébrales **(NP2)**.
- Le **crizotinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard à base de sels de platine chez les patients présentant des métastases cérébrales, sans bénéfice observé en survie globale **(NP2)**.

L'absence de données prospectives et comparatives spécifiques à la 1re ligne de traitement ne permet pas de conclure formellement sur l'efficacité du **brigatinib** et de l'**ensartinib** chez les patients présentant des métastases cérébrales et naïfs de traitement systémique.

L'absence de données prospectives et comparatives issues d'essais cliniques randomisés ne permet pas de répondre formellement à la question de la meilleure stratégie thérapeutique de 1re ligne chez les patients présentant des métastases cérébrales entre le lorlatinib et les ITK anti-ALK de 2e génération. Dans une comparaison indirecte effectuée dans une méta-analyse en réseau, le lorlatinib apparaissait comme étant le traitement le plus efficace en survie sans progression dans cette population **(NP4)**.

- *PATIENTS ÂGÉS*

  Le manque de puissance des analyses en sous-groupes, notamment exploratoires, ne permet pas de répondre formellement à la question du ratio bénéfice-risque des thérapies ciblées chez les patients âgés par rapport aux patients non âgés : le seuil à 65 ans classiquement utilisé dans les principales études pivot est inférieur au seuil d'âge retenu pour définir le sujet âgé (75 ans) et aucun essai comparatif dédié n'a été identifié.

- *PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2*

  Aucun essai dédié à cette question n'a été identifié. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure formellement sur le ratio bénéfice-risque des thérapies ciblées anti-ALK chez les patients présentant un PS ≥ 2.

[128] Un biais d'interprétation est à souligner en raison de l'hétérogénéité de la population sur laquelle les résultats de survie sans progression cérébrale ont été mesurés : 27 % de la population de l'étude ALTA-1L avait reçu une 1re ligne de traitement par chimiothérapie avant l'initiation du brigatinib. Aucun résultat spécifique aux patients naïfs de traitement systémique n'a été rapporté.

[129] Un biais d'interprétation est à souligner en raison de l'hétérogénéité de la population sur laquelle les résultats de survie sans progression cérébrale ont été mesurés : 26 % de la population de l'étude EXALT3 avait reçu une 1re ligne de traitement par chimiothérapie avant l'initiation du brigatinib. Aucun résultat spécifique aux patients naïfs de traitement systémique n'a été rapporté.

2.4. Recommandations

LÉGENDE

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

RAPPELS

- Le groupe de travail rappelle que les interactions médicamenteuses associées aux ITK doivent être identifiées, avec une vigilance particulière chez les sujets âgés ou avec des comédications[130]. Une conciliation des traitements médicamenteux est à proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1re ligne, si le processus est mis en place dans l'établissement de santé.
- Le groupe de travail rappelle que la participation des patients à des essais cliniques dédiés doit être encouragée.
- Le groupe de travail rappelle l'importance de la décision médicale partagée avec le patient dans le choix de la stratégie thérapeutique.

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RÉARRANGEMENT DE ALK

- Un ITK anti-ALK de 3e génération (lorlatinib (Grade A)) ou de 2e génération (alectinib (Grade A), brigatinib (Grade B)) est recommandé en 1re intention.
- En l'absence de données comparatives issues des essais cliniques randomisés, le choix du traitement doit tenir compte des caractéristiques cliniques du patient, de l'extension de la maladie et du profil de tolérance spécifique de chaque ITK (Avis d'experts).

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RÉARRANGEMENT DE ALK ET DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

- Les recommandations établies pour la population générale s'appliquent : un ITK anti-ALK de 3e génération (lorlatinib (Grade A)) ou de 2e génération (alectinib (Grade A), brigatinib (Grade B)) est recommandé en 1re intention.
- En l'absence de données comparatives issues des essais cliniques randomisés, le choix du traitement doit tenir compte des caractéristiques cliniques du patient, de l'extension de la maladie et du profil de tolérance spécifique de chaque ITK. Le groupe de travail rappelle les résultats d'efficacité intracrânienne du lorlatinib (Avis d'experts).

[130] Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule et dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Références bibliographiques

[ANDO2023] Ando K *et al.* Comparative Efficacy of ALK Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Central Nervous System Metastasis: A Network Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2242.

[BEARZ2023] Bearz A *et al.* Efficacy of Lorlatinib in Treatment-Naive Patients With ALK-Positive Advanced NSCLC in Relation to EML4::ALK Variant Type and ALK With or Without TP53 Mutations. J Thorac Oncol. 2023;18(11):1581-93.

[CAMIDGE2021] Camidge R *et al.* Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor–Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. J Thorac Oncol. 2021;16(12):2091-108.

[CAMIDGE2020] Camidge R *et al.* Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol. 2020;38(31):3592-603.

[CAMIDGE2018] Camidge R *et al.* Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379:2027-39.

[GADGEEL2018] Gadgeel S *et al.* Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. Annal Oncol. 2018;29:2214-22.

[CHEN2021] Chen Y *et al.* The impact of baseline brain metastases on clinical benefits and progression patterns after first-line crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. Medicine (Baltimore). 2021;100(8):e24784.

[HIDA2017] Hida T *et al.* Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10089):29-39.

[HIZAL2022] Hizal M *et al.* Real-world data on efficacy and safety of first-line alectinib treatment in advanced-stage, ALK-positive non-small-cell lung cancer patients: a Turkish Oncology Group study. Future Oncol. 2022;18(23):2573-82.

[HORN2021] Horn L *et al.* Ensartinib *vs* Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small Cell Lung Cancer A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1617-25.

[HOTTA2022] Hotta K *et al.* Final overall survival analysis from the phase III J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve Japanese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2022;7(4):100527.

[JEON2024] Jeon Y *et al.* First-Line Alectinib *vs*. Brigatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with ALK Rearrangement: Real-World Data. Cancer Res Treat. 2024;56(1):61-9.

[LI2019] Li J *et al.* Comparative efficacy of first-line ceritinib and crizotinib in advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: an adjusted indirect comparison with external controls. Curr Med Res Opin. 2019;35(1):105-11.

[MOK2020] Mok T *et al.* Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol. 2020;31(8):1056-64.

[NISHIO2018] Nishio M *et al.* Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2018;121:37-40.

[OU2024] Ou SH *et al.* Systematic review and network meta-analysis of lorlatinib with comparison to other anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as first-line treatment for ALK-positive advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2024:197:107968.

[PETERS2026] Peters S *et al.* Alectinib versus crizotinib in previously untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer: final overall survival analysis of the phase III ALEX study. Annal Oncol. 2026;37(1):92-103.

[PETERS2017] Peters S *et al.* Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377:829-38.

[SHAW2020] Shaw AT *et al.* First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(21):2018-29.

[SOLOMON2024] Solomon BJ *et al.* Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. J Clin Oncol. 2024;42(29):3400-9.

[SOLOMON2023] Solomon BJ *et al.* Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. Lancet Respir Med. 2023;11(4):354-66.

[SOLOMON2018] Solomon BJ *et al.* Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(22):2251-8.

[SORIA2017] Soria JC *et al.* First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389(10072):917-29.

[WANG2022] Wang L *et al.* Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naive/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. J Chemother. 2022;34(2):87-96.

[WU2018] Wu YL *et al.* Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018;13(10):1539-48.

[ZHANG2023] Zhang Q *et al.* Real-World Comparative Effectiveness of First-Line Alectinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive NSCLC With or Without Baseline

Central Nervous System Metastases. JTO Clin Res Rep. 2023;4(4):100483.

[ZHOU2024] Zhou C *et al.* Alectinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Treatment-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Five-Year Update From the Phase 3 ALESIA Study. JTO Clin Res Rep. 2024;5(9):100700.

[ZHOU2019] Zhou C *et al.* Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. Lancet Respir Med. 2019;5(7):437-46.

[ZHOU2022] Zhou Y *et al.* Investigation on the survival implications of PD-L1 expression status in ALK- rearranged advanced non-small cell lung cancer treated with first-line crizotinib. Lung Cancer. 2022:167:58-64.

[ZOU2022] Zou Z *et al.* Alectinib as first-line treatment for advanced ALK-positive non-small cell lung cancer in the real-world setting: preliminary analysis in a Chinese cohort. Transl Lung Cancer Res. 2022;11(12):2495-506.

3. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ROS1

3.1. Sélection bibliographique

3.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2015 et le 2 octobre 2025, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de l'expertise (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/10/02[Date - Publication]

Une seconde équation a également été construite pour rechercher des études relatives aux différentes populations particulières identifiées pour ces recommandations (équation « populations particulières ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR

ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (elderly[Title] OR "performance status"[Title] OR PS[Title] OR ECOG[Title] OR comorbid*[Title] OR comedication*[Title] OR "brain metastas*"[Title] OR "bone metastas*"[Title] OR "liver metastas*"[Title] OR "hepatic metastas*"[Title] OR oligometasta*[Title] OR oligo-metasta*[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01: 2025/10/02[Date - Publication]

Enfin, une équation dédiée ne reprenant que les termes spécifiques aux réarrangements ROS1 a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « ROS1 ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND (ROS1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR crizotinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/10/02[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title]OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR "neuregulin-1"[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 3.1.3).

3.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec un réarrangement de ROS1 (effectif ≥ 50).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique qu'un réarrangement de ROS1, autres cancers bronchopulmonaires ;

- période : études antérieures à 2015, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des méta-analyses plus récentes ;
- population : études avec un effectif inclus insuffisant (< 50 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

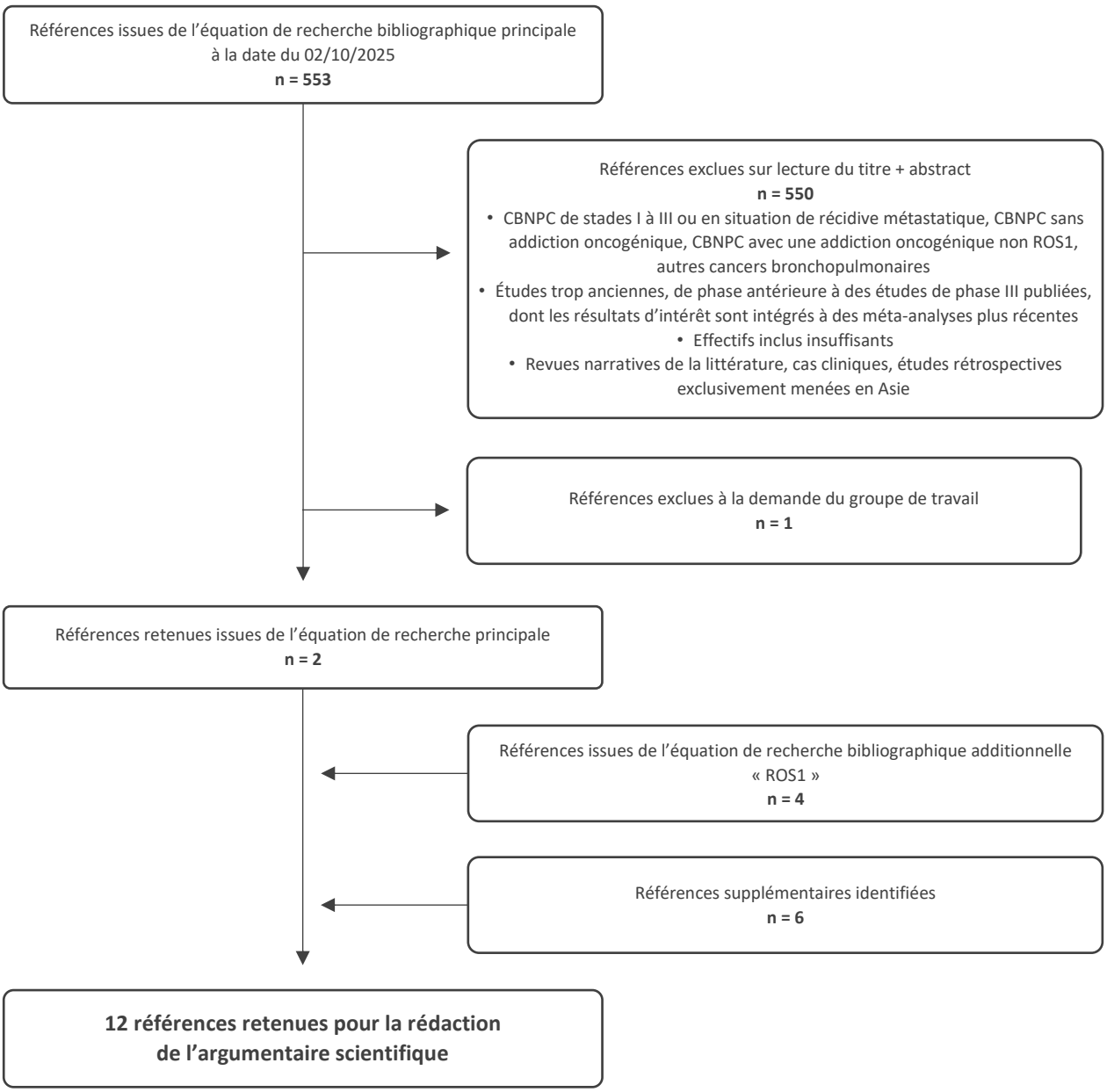
3.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 2 octobre 2025.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 553 références, parmi lesquelles 550 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 1 référence a été exclue à la demande du groupe de travail ; 2 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « ROS1 » a fait remonter 52 références, parmi lesquelles 4 ont été exclues car précédemment identifiées par l'équation principale. Par la suite, respectivement 39 et 4 références ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé et après lecture du texte intégral, et 1 a été exclue à la demande du groupe de travail ; 4 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « population particulières » a fait remonter 60 références, toutes identifiées précédemment par l'équation principale. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- Par ailleurs, 6 références supplémentaires ont été intégrées : 2 étaient des références présentant des données actualisées ou précédemment publiées d'essais cliniques inclus dans la sélection initiale et 4 étaient issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et des propositions effectuées par le groupe de travail.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final **12 références**. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 3. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 3 (ROS1).



3.2. Synthèse des données de la littérature

Aujourd'hui, les études menées chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1 sont peu nombreuses, majoritairement non comparatives, et le plus souvent réalisées sur des effectifs réduits en raison de la rareté de cette addiction oncogénique. Par ailleurs, peu de données spécifiques à la première ligne de traitement sont disponibles, les patients concernés constituant généralement des sous-groupes au sein des populations en ITT des essais cliniques ou des populations étudiées en vie réelle. À la demande du groupe de travail, plusieurs études dont l'effectif était initialement insuffisant pour être incluses dans la synthèse des données (< 50 patients) ont été ajoutées à cette partie.

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-ROS1 en monothérapie			
ITK ANTI-ROS1 DE 3E GÉNÉRATION			
[AHN2025]	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **lorlatinib**. • Population (pays) : asiatique (Corée du Sud).	32 (naïfs d'ITK) 21 (1re ligne)	NP3
ITK ANTI-ROS1 DE 2E GÉNÉRATION			
[DRILON2024] TRIDENT-1	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **repotrectinib**. • Population (pays) : internationale.	71 (naïfs d'ITK) 51 (1re ligne)	NP3
[PETERS2024] BFAST	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II/III. • Traitement(s) étudié(s) : **entrectinib**. • Population (pays) : internationale.	55 (1re ligne)	NP3
[DRILON2022] ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2	• Type d'étude : analyse intégrée de 3 essais cliniques de phase I/II non comparatifs. • Traitement(s) étudié(s) : **entrectinib**. • Population (pays) : internationale.	168 (naïfs d'ITK) 63 (1re ligne)	NP3
[PÉROL2025] TRUST	• Type d'étude : analyse intégrée de 2 essais cliniques de phase II non comparatifs. • Traitement(s) étudié(s) : **taletrectinib**. • Population (pays) : internationale.	160 (naïfs d'ITK) 128 (1re ligne)	NP3
ITK ANTI-ROS1 DE 1RE GÉNÉRATION			
[SHAW2019] PROFILE 1001	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I. • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib**. • Population (pays) : internationale.	53 (naïfs d'ITK) 7 (1re ligne)	NP3
[WU2018] OO-0021 [WU2022] OO-0021	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib**. • Population (pays) : asiatique (Chine, Japon, Corée du Sud, Taïwan).	127 (naïfs d'ITK) 24 (1re ligne)	NP3

[SHEN2020]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib** *vs* sels de platine + pemetrexed. • Population (pays) : asiatique (Chine).	77	NP4
[XU2020]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib** *vs* chimiothérapie à base de sels de platine. • Population (pays) : asiatique (Chine).	102	NP4
[ZHANG2021]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib** *vs* chimiothérapie à base de sels de platine. • Population (pays) : asiatique (Chine).	235	NP4
[NADAL2024]	• Type d'étude : revue systématique de la littérature et méta-analyse (4 études rétrospectives). • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib**. • Population (pays) : asiatique (Chine).	Non rapporté	NP4
Populations particulières			
PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES			
[AHN2025]	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **lorlatinib**. Population (pays) : asiatique (Corée du Sud).	7	NP3
[DRILON2024] TRIDENT-1	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **repotrectinib**. • Population (pays) : internationale.	17	NP3
[DRILON2022] ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2	• Type d'étude : analyse intégrée de 3 essais cliniques de phase I/II non comparatifs. • Traitement(s) étudié(s) : **entrectinib**. • Population (pays) : internationale.	58	NP3
[PÉROL2025] TRUST	• Type d'étude : analyse intégrée de 2 essais cliniques de phase II non comparatifs. • Traitement(s) étudié(s) : **taletrectinib**. • Population (pays) : internationale.	37	NP3
[WU2018] OO-0021	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib**. • Population (pays) : asiatique (Chine, Japon, Corée du Sud, Taïwan).	23	NP3

♦ Thérapies ciblées anti-ROS1 en monothérapie

- *ITK ANTI-ROS1 DE 3E GÉNÉRATION*

Un essai clinique non comparatif a évalué un ITK anti-ROS1 de 3e génération en 1re ligne de traitement, dans une analyse en sous-groupes et sur un effectif réduit. Ses principaux résultats sont reportés dans le tableau 43.

L'efficacité et la tolérance du **lorlatinib** ont été récemment évaluées dans un essai mono-bras de phase II conduit dans 4 centres sud-coréens, sur un effectif de 32 patients naïfs de traitement ciblant ROS1. La population de

l'étude, décrite en bon état général (PS 0-1), présentait un âge médian de 60 ans (bornes : 37-77) et des métastases cérébrales à l'inclusion dans 28 % des cas (n = 8). Deux-tiers de l'effectif (n = 21) ont reçu le lorlatinib en 1re ligne de traitement, tandis que le reste des sujets avaient été traités préalablement par une chimiothérapie de 1re ligne à base de sels de platine. Le lorlatinib était administré à une dose quotidienne de 100 mg/jour, jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement. Les résultats d'efficacité ont été mesurés sur 30 patients (2 retraits avant la première évaluation), à l'issue d'un suivi médian de 22,1 mois. Dans la population en ITT, le taux de réponse objective était de 73 % ($IC_{95\,\%}$: 56-86), avec une durée de réponse médiane de 51,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 25,9-77,8), et la survie sans progression médiane était de 53,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 27,8-79,5). Dans l'effectif de patients naïfs de tout traitement systémique, le taux de réponse objective était de 90 % ($IC_{95\,\%}$: 72-98) et la survie sans progression médiane n'était pas atteinte ($IC_{95\,\%}$: 16,7-NA). Les résultats de survie globale étaient encore immatures, avec des médianes non atteintes au moment du *cut-off*. L'analyse de tolérance a rapporté un profil de tolérance cohérent avec celui rapporté chez les patients présentant un réarrangement de ALK. Le taux d'incidence d'effets indésirables de tous grades était de 94 % et le taux d'effets indésirables de grade ≥ 3 était de 34 % (n = 11), les plus fréquents étant l'hypercholestérolémie (n = 6), l'hypertriglycéridémie (n = 5), l'hyponatrémie (n = 1) et l'AVC (n = 1). Au total, une réduction de dose du lorlatinib à 75 mg/jour a été mise en place chez 5 patients en raison de la survenue d'une toxicité liée au traitement [AHN2025] **(NP3)**.

TABLEAU 43. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) dans l'étude de phase II ayant évalué un ITK anti-ROS1 de 3e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ROS1.

Nom de l'étude	Phase	Schéma thérapeutique	Effectif	Nb de patients	ORR (%)	SSP médiane (mois)
[AHN2025]‡	Phase II	Lorlatinib	Naïf de traitement par ITK anti-ROS1	30	73 ($IC_{95\,\%}$: 56-86)	53,6 ($IC_{95\,\%}$: 27,8-79,5)
			Naïf de tout traitement systémique	20	90 ($IC_{95\,\%}$: 72-98)	NA ($IC_{95\,\%}$: 16,7-NA)

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

- *ITK ANTI-ROS1 DE 2E GÉNÉRATION*

Quatre essais cliniques non comparatifs ont évalué des ITK anti-ROS1 de 2e génération en 1re ligne de traitement, le plus souvent dans le cadre d'analyse en sous-groupes. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 44.

L'essai pivot international non comparatif de phase I/II **TRIDENT-1** avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du **repotrectinib** dans le traitement des cancers de stade avancé, et notamment chez des patients présentant un CBNPC avec un réarrangement de ROS1. À cet effet, il a inclus un total de 519 patients ayant reçu au moins une dose de repotrectinib, parmi lesquels 103 sujets avaient été traités lors de la phase I et 416 avaient été traités lors de la phase II. Au sein de ces effectifs, respectivement 47 et 352 patients présentaient un CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ROS1. L'analyse principale d'efficacité de l'étude a été conduite sur un effectif total de 127 patients ayant été suivis pendant au moins 14 mois après l'initiation du traitement et divisés en deux cohortes : - la première cohorte regroupait les patients naïfs de traitement par ITK anti-ROS1 (n = 71, dont 51 naïfs de tout traitement systémique et 20 prétraités avec au moins une ligne de chimiothérapie) (« cohorte ITK naïve ») ; - la seconde cohorte regroupait les patients naïfs de traitement par chimiothérapie et prétraités avec un ITK anti-ROS1 en 1re ligne (n = 56) (« cohorte CT naïve »). Les patients ont majoritairement reçu le repotrectinib à la posologie de la phase II et de l'AMM à 160 mg, 1 fois par jour pendant 14 jours, puis 2 fois par jour (n = 116/127), jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement. La population étudiée dans la cohorte « ITK naïve » présentait un âge médian de 57 ans et était décrite en bon état général (PS 0-1). Les patients inclus présentaient majoritairement un CBNPC au stade métastatique (94 %), avec des métastases cérébrales au diagnostic dans 24 % des cas. À l'issue d'un suivi médian

de 24,0 mois dans cette cohorte (bornes : 14,2-66,5), 37 patients sur 71 recevaient toujours le traitement par repotrectinib. Le taux de réponse objective rapporté était de 79 % ($IC_{95\,\%}$: 68-88), avec 10 % de patients en réponse complète (n = 7) et 69 % en réponse partielle (n = 49). Le délai médian avant la réponse était de 1,8 mois (bornes : 0,9-5,6) et la durée de réponse médiane était de 34,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 25,6-NA). La survie sans progression médiane était de 35,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 27,4-NA), avec un taux de SSP à 18 mois de 88 % ($IC_{95\,\%}$: 80-96). Dans le sous-groupe de patients naïfs de tout traitement systémique et ayant reçu le repotrectinib en 1re ligne, le taux de réponse objective était de 82 % ($IC_{95\,\%}$: 69-92 ; n = 42/51) et la durée de réponse médiane était non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 25,6-NA). Les médianes de survie sans progression et de survie globale n'étaient également pas atteintes ($IC_{95\,\%}$: 27,4-NA pour la SSP ; IC non évaluable pour la SG). Les taux de survie sans progression à 12 mois et à 18 mois étaient respectivement de 72 % ($IC_{95\,\%}$: 60-85) et de 68 % ($IC_{95\,\%}$: 55-81). Les taux de survie globale à 12 mois et à 18 mois étaient respectivement de 90 % ($IC_{95\,\%}$: 82,98) et de 86 % (76-96). L'analyse de tolérance a été menée sur la totalité des 426 patients inclus dans TRIDENT-1 ayant reçu le repotrectinib à la posologie de l'AMM. Le taux de survenue d'effets indésirables de tous grades liés au traitement par repotrectinib était de 96 %, les plus fréquemment retrouvés étant des vertiges (58 %), une dysgueusie (50 %), une paresthésie (30 %), une constipation (26 %) et une anémie (26 %). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement était de 29 %, les plus fréquemment retrouvés étant une anémie (4 %) et une augmentation de la créatine kinase (4 %) [DRILON2024] **(NP3)**.

L'étude de phase II/III **BFAST** a, quant à elle, cherché à évaluer **l'entrectinib** en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé exprimant positivement ROS1. BFAST (*Blood First Assay Screening Trial*) est une étude prospective internationale multi-cohortes et non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différentes thérapies ciblées chez des patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec des mutations somatiques actionnables détectées dans le sang. La cohorte de patients présentant un réarrangement de ROS1 était composée de 92 patients, parmi lesquels 55 étaient naïfs de traitement systémique et ont fait l'objet d'une analyse d'efficacité. Cet effectif présentait un âge médian de 56 ans (bornes : 22-83) et était décrit en bon état général à l'exception de 2 sujets présentant un PS 2. La majorité des patients présentait une maladie au stade métastatique (82 %), et seulement un patient présentait des métastases cérébrales selon le comité de relecture centralisé indépendant. L'entrectinib a été administré à une dose journalière de 600 mg, jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement, avec une durée de suivi médian de 18,3 mois. Les résultats d'efficacité ont été rapportés chez les 54 patients présentant une maladie mesurable à l'inclusion[131]. Au total, 44 patients ont présenté une réponse tumorale objective (ORR : 81,5 % ; $IC_{95\,\%}$: 68,6-90,8), parmi lesquels 3 étaient en réponse complète et 41 en réponse partielle, avec une durée de réponse médiane de 16,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,6-24,0). La médiane de survie sans progression était de 14,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,2-24,0), avec des taux de SSP et de SSP cérébrale à 12 mois de 52,4 % et 86,5 % respectivement (IC non indiqués). Le taux de survie globale estimé à 12 mois était de 79,0 % (IC non indiqué ; médiane non atteinte). Au total, 51 patients ont présenté au moins un effet indésirable lié au traitement par entrectinib, avec une incidence de toxicités de grades 3-5 de 56,4 % (n = 31). Les plus fréquemment rapportées étaient : une prise de poids (n = 4), une syncope (n = 3), une effusion pleurale (n = 3), des vertiges (n = 2), une insuffisance cardiaque (n = 2), une embolie pulmonaire (n = 2) et une infection urinaire (n = 2) [PETERS2024] **(NP3)**.

L'**entrectinib** a également été évalué dans deux études de phase I (**ALKA-372-001**[132] et **STARTRK-1**[133]) et une étude « basket » pivot de phase II (**STARTRK-2**[134]), toutes non comparatives, dont les résultats ont été regroupés dans une analyse intégrée. Dans les derniers résultats publiés, l'analyse principale d'efficacité a été conduite sur un effectif de 168 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ROS1,

[131] Les résultats correspondent ici aux résultats mesurés par le comité de relecture centralisé indépendant.

[132] ALKA-372-001 est une étude mono-bras de phase I italienne (2 centres) avec escalade de dose (administration à jeun) dont l'objectif principal était de déterminer la toxicité dose-limitante au cycle 1 et la dose maximale tolérée de l'entrectinib chez des patients adultes présentant une tumeur solide avancée ou métastatique avec des altérations ROS1, ALK ou NTRK (n = 31, dont 7 patients avec un CBNPC ROS1+).

[133] STARTRK-1 est une étude mono-bras de phase I internationale (10 centres) avec escalade de dose (administration pendant le repas) et cohorte d'expansion, dont l'objectif principal était de déterminer la toxicité dose-limitante au cycle 1, la dose maximale tolérée et la dose recommandée pour la phase II de l'entrectinib chez des patients adultes présentant une tumeur solide avancée ou métastatique avec des altérations ROS1, ALK ou NTRK (n non précisé).

[134] STARTRK-2 est une étude mono-bras de phase II internationale (150 centres) dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective chez des patients adultes traités par entrectinib et présentant une tumeur solide avancée ou métastatique avec des altérations ROS1, ALK ou NTRK (n non précisé).

naïfs de traitement par ITK et dont la durée de suivi était supérieure ou égale à 12 mois. Cette population présentait un âge médian de 54,0 ans (bornes : 20-86), avec une majorité de patients en bon état général (90,5 % avec un PS 0-1). La part de CBNPC au stade métastatique n'était pas précisée, et celle des patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion était de 34,5 %. Un peu plus d'un tiers des patients étaient naïfs de traitement systémique et ont reçu l'entrectinib (600 mg/jour) en 1re ligne de traitement (37,5 %, n = 63). Le reste de l'effectif avait reçu une précédente ligne de traitement dans 38,7 % des cas et deux lignes de traitement ou plus dans 23,8 % des cas (68,5 % de chimiothérapie, 16,1 % d'immunothérapie, 8,3 % par thérapie ciblée). À l'issue d'un suivi médian de 29,1 mois (EI : 21,8-35,9), le taux de réponse objective rapporté dans la population en ITT était de 68 % ($IC_{95\,\%}$: 60,2-74,8), avec 13 % de réponses complètes et 55 % de réponses partielles. La durée de réponse médiane était de 20,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,8-34,8 ; bornes : 2-55,2). La médiane de survie sans progression était de 15,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,0-21,1), avec des taux de SSP à 12 mois, 24 mois et 36 mois de 57 % ($IC_{95\,\%}$: 49-64), 40 % ($IC_{95\,\%}$: 32-48) et 32 % ($IC_{95\,\%}$: 24-40). La médiane de survie globale était de 47,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 44,1-NA), avec des taux de survie à 12 mois, 24 mois et 36 mois de 81 % ($IC_{95\,\%}$: 75-88), 71 % ($IC_{95\,\%}$: 63-78) et 61 % ($IC_{95\,\%}$: 52-70). L'absence de résultats spécifiques aux patients naïfs de tout traitement systémique et ayant reçu l'entrectinib en 1re ligne, qui représentaient ici 37,5 % de la population de l'étude, est à souligner. L'analyse de sécurité, conduite sur l'effectif de patient évaluables pour la tolérance (n = 224), a rapporté un taux de survenue d'effets indésirables liés au traitement de tous grades de 94 %, les plus fréquemment retrouvés étant la dysgueusie (40 %), les vertiges (37 %), et la constipation (32 %). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade 3 liés au traitement était de 39,3 %, la seule toxicité retrouvée chez plus de 10 % des patients concernés étant la prise de poids (11,2 %). Enfin, 3,6 % des patients (n = 8) ont présenté un effet indésirable de grade 4 lié au traitement (dont 2 cas d'hyperuricémie) [DRILON2022] **(NP4)**.

Enfin, le **taletrectinib** a été évalué dans deux études non comparatives et multicentriques de phase II, **TRUST-I** (Chine)[135] et **TRUST-II** (internationale)[136], dont les résultats ont été regroupés dans une analyse intégrée. Le taletrectinib était administré à une dose de 600 mg/jour pendant des cycles de 21 jours jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement. L'analyse d'efficacité a été menée sur un effectif total de 273 patients, parmi lesquels 160 étaient naïfs de traitement par ITK anti-ROS1 (106 issus de TRUST-I et 54 issus de TRUST-II, dont 128 sujets naïfs de tout traitement systémique) et 113 avaient reçu une 1re ligne de traitement par ITK anti-ROS1 (66 issus de TRUST-I et 47 issus de TRUST-II). L'effectif de patients non prétraités par ITK présentait un âge médian de 57,0 ans (bornes : 26-82), un score ECOG de 0 ou 1, un CBNPC au stade métastatique dans 91,3 % des cas et des métastases cérébrales dans 23,1 % des cas. Le taux de réponse objective rapporté dans cet effectif était de 88,8 % ($IC_{95\,\%}$: 82,8-93,2), avec une durée de réponse médiane de 44,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 30,39-NA). La médiane de survie sans progression était de 45,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,04-NA) et les taux de survie sans progression à 18 et 36 mois étaient respectivement de 68,6 % (IC non indiqué) et de 52,6 % ($IC_{95\,\%}$: 41,0-62,9). Le taux de survie globale estimé à 36 mois était de 66,3 % ($IC_{95\,\%}$: 55,3-75,2) (médiane non atteinte). Seuls des résultats de réponse tumorale ont été rapportés chez les patients ayant reçu le taletrectinib en 1re ligne de traitement (n = 128), avec un taux de réponse objective de 89,1 % ($IC_{95\,\%}$: 82,3-93,9) (dont 4,7 % de réponses complètes et 84,4 % de réponses partielles) et un taux de contrôle de la maladie de 95,3 % ($IC_{95\,\%}$: 90,1-98,3). L'analyse de tolérance, menée sur un effectif de 352 patients ayant reçu le taletrectinib (600 mg/jour) dans le cadre des études TRUST-I et TRUST-II, a rapporté une incidence de toxicités liées au traitement de tous grades et de grade ≥ 3 de 99,1 % et 33,0 % respectivement. Les toxicités de grade ≥ 3 les plus fréquemment observées étaient l'augmentation des ALAT (8,8 %) et l'augmentation des ASAT (6,3 %) [PÉROL2025] **(NP3)**.

[135] TRUST-1 est une étude mono-bras de phase II chinoise dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du taletrectinib dans 2 cohortes de patients présentant un CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ROS1 (n = 173) : - naïfs de traitement par ITK anti-ROS1 (n = 106, dont 83 patients naïfs de tout traitement systémique) ; - en progression après une précédente ligne de traitement par crizotinib (n = 67).

[136] TRUST-2 est une étude mono-bras de phase II internationale dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du taletrectinib dans 4 cohortes de patients présentant un CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ROS1 : - naïfs de traitement par ITK anti-ROS1 et soit naïfs de traitement par chimiothérapie soit ayant reçu ≤ 1 ligne de chimiothérapie (n = 53) ; - en progression après une précédente ligne de traitement par ITK anti-ROS1 (crizotinib ou entrectinib) et soit naïfs de traitement par chimiothérapie soit ayant reçu ≤ 1 ligne de chimiothérapie (n = 46) ; - en progression après ≤ 2 lignes de traitement ITK anti-ROS1 et soit naïfs de traitement par chimiothérapie soit ayant reçu ≤ 2 lignes de chimiothérapie (n = 10) ; - naïfs de traitement par ITK anti-ROS1 et soit naïfs de traitement par chimiothérapie soit ayant reçu ≤ 2 lignes de chimiothérapie pour un cancer autre qu'un CBNPC (n = 10).

TABLEAU 44. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) dans les études de phase I/II/III ayant évalué un ITK anti-ROS1 de 2e génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ROS1.

Nom de l'étude	Phase	Schéma thérapeutique	Effectif	Nb de patients	ORR (%)	SSP médiane (mois)
TRIDENT-1 [DRILON2024]	Phase I/II	Repotrectinib*	Naïf de traitement par ITK anti-ROS1	71	79 % ($IC_{95\,\%}$: 68-88)	35,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 27,4-NA)
			Naïf de tout traitement systémique	51	82 % ($IC_{95\,\%}$: 69-92)	NA ($IC_{95\,\%}$: 27,4-NA)
BFAST [PETERS2024]	Phase II/III	Entrectinib*	Naïf de traitement par ITK anti-ROS1	-	-	-
			Naïf de tout traitement systémique	54	81,5 % ($IC_{95\,\%}$: 68,6-90,8)	14,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,2-24,0)
ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2 [DRILON2022]	Phase I/II	Entrectinib*	Naïf de traitement par ITK anti-ROS1	168	68 % ($IC_{95\,\%}$: 60,2-74,8)	15,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,0-21,1)
			Naïf de tout traitement systémique	63	Non rapporté	Non rapportée
[PÉROL2025] TRUST	Phase II	Taletrectinib	Naïf de traitement par ITK anti-ROS1	160	88,8 % ($IC_{95\,\%}$: 82,8-93,2)	45,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,04-NA)
			Naïf de tout traitement systémique	128	89,1 % ($IC_{95\,\%}$: 82,3-93,9)	Non rapportée

** ITK de 2e génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

- *ITK ANTI-ROS1 DE 1RE GÉNÉRATION*

Deux essais non comparatifs de phase I/II ont évalué l'ITK anti-ROS1 de 1re génération (crizotinib) chez des patients présentant un CBNPC avec un réarrangement de ROS1. Ces études étaient non spécifiques à la 1re ligne de traitement et les résultats doivent être interprétés avec vigilance en raison du faible nombre de patients inclus naïfs de traitement systémique. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 45.

L'essai pivot international de phase I **PROFILE 1001** avait pour objectif d'évaluer la réponse tumorale et la tolérance du **crizotinib** (250 mg, 2 fois/jour) en traitement du CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ROS1. Cet essai international, multicentrique et non comparatif a été mené sur une population de 53 patients, d'un âge médian de 55 ans (bornes : 25-81), en bon état général (PS 0-1) et sans métastases cérébrales à l'inclusion. La proportion de CBNPC au stade métastatique n'était pas précisée. Seuls 7 sujets étaient naïfs de traitement systémique (13 %). Le nombre de lignes administrées précédemment dans le reste de l'effectif était de 2 en médiane (bornes : 1-6, avec 1 ligne chez 22 patients, 2 lignes chez 12 patients et ≥ 3 lignes chez 12 patients). À l'issue d'un suivi médian de 62,6 mois, le taux de réponse objective rapporté dans PROFILE 1001 était de 72 % ($IC_{95\,\%}$: 58-83), avec un délai médian avant la réponse tumorale de 7,9 semaines (bornes : 4,3-103,6), une durée de réponse médiane de 24,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,2-45,3) et une survie sans progression médiane de 19,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,2-39,1). Les résultats de survie globale ont rapporté une médiane de 51,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,3-NA), avec des taux de survie à 12 mois, 24 mois et 48 mois de 79 % ($IC_{95\,\%}$: 65-88), 67 % ($IC_{95\,\%}$: 52-78) et 51 % ($IC_{95\,\%}$: 36-64). Dans le sous-groupe ayant reçu le crizotinib en 1re ligne, 6 patients sur 7 ont présenté une réponse tumorale (ORR : 85,7 % ; $IC_{95\,\%}$: 42,1-99,6). Des effets indésirables liés au traitement ont été rapportés dans l'ensemble de la population, avec une majorité de toxicités de grades 1-2 et aucune toxicité de grades 4-5. Le taux de survenue de toxicités de grade 3 était de 36 % (n = 19), avec notamment 8 cas d'hypophosphatémie, 5 cas de neutropénie, 2 cas de vomissements et 2 cas d'augmentation des transaminases [SHAW2019] **(NP3)**.

Le **crizotinib** a également été évalué dans deux études multicentriques et non comparatives de phase II : OO-0021, menée en Asie, et EUCROSS, menée en Europe. L'étude **OO-0021** est une étude mono-bras qui a inclus

127 patients en bon état général présentant un CBNPC de stade avancé ROS1 positif. La population de l'étude présentait un âge médian de 51,5 ans (bornes : 22,8-79,7), avec 95,3 % de sujets avec un CBNPC de stade IV et 18,1 % avec des métastases cérébrales. Au total, 18,9 % de l'effectif a reçu le crizotinib en 1re ligne de traitement systémique (n = 24), tandis que respectivement 41,7 %, 24,4 % et 15,0 % ont été traités en 2e, 3e et 4e ligne. À l'issue d'un suivi médian de 21,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,1-23,0), le taux de réponse objective rapporté dans la population en ITT était de 71,7 % ($IC_{95\,\%}$: 63,0-79,3). Le délai médian avant la réponse tumorale, la durée de réponse médiane et la survie sans progression médiane étaient respectivement de 1,9 mois (bornes : 1,6-15,8), de 19,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,1-NA) et de 15,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,9-24,0). Aucun résultat de réponse tumorale ou de survie sans progression n'a été rapporté pour la population de patients ayant reçu le crizotinib en 1re ligne [WU2018] **(NP3)**. Les données les plus récemment publiées rapportent les résultats de survie globale à l'issue d'un suivi médian de 56,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 52,1-59,4). Dans la population en ITT, la médiane de survie globale était de 44,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 32,0-NA), avec des taux de survie à 24 mois, 36 mois et 48 mois de 66,4 % ($IC_{95\,\%}$: 57,2-74,0), 54,1 % ($IC_{95\,\%}$: 44,7-62,6) et 46,7 % ($IC_{95\,\%}$: 37,3-55,4). Chez les patients naïfs de traitement systémique, la médiane de survie globale rapportée était de 51,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 23,3-NA). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade 3 et de grade 4 liés au traitement étaient respectivement de 27,6 % et 3,9 % (avec 3 cas de neutropénie et 2 cas d'augmentation des transaminases de grade 4) [WU2022] **(NP3)**.

La population de l'étude **EUCROSS** (n = 34, dont 16 patients naïfs de traitement systémique) était insuffisante pour satisfaire aux critères d'inclusion dans cette synthèse des données (< 50 patients) [MICHELS2019][137].

TABLEAU 45. Résultats de réponse objective (ORR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale dans les études de phase I/II ayant évalué un ITK anti-ROS1 de 1re génération en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de ROS1.

Nom de l'étude	Phase	Schéma thérapeutique	Effectif	Nb de patients	ORR (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
PROFILE 1001 [SHAW2019]	Phase I	Crizotinib*	Population en ITT**	53	72 % ($IC_{95\,\%}$: 58-83)	19,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,2-39,1)	51,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 29,3-NA)
			Naïf de tout traitement systémique	7	85,7 % ($IC_{95\,\%}$: 42,1-99,6)	Non rapportée	Non rapportée
OO-0021 [WU2018] [WU2022]	Phase II	Crizotinib*	Population en ITT***	127	71,7 % ($IC_{95\,\%}$: 63,0-79,3)	15,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,9-24,0)	44,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 32,0-NA)
			Naïf de tout traitement systémique	24	Non rapporté	Non rapportée	51,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 23,3-NA)

** ITK de 1re génération bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*
*** Population en ITT pour PROFILE 1001 : 13 % de patients traités par crizotinib en 1re ligne, 42 % en 2e ligne, 23 % en 3e ligne, 23 % en 4e ligne et plus.*
**** Population en ITT pour OO-0021 : 18,9 % de patients traités par crizotinib en 1re ligne, 41,7 % en 2e ligne, 24,4 % en 3e ligne, 15 % en 4e ligne.*

En l'absence de données comparatives issues des essais cliniques, plusieurs études rétrospectives ont cherché à comparer le crizotinib à la chimiothérapie à base de sels de platine en 1re ligne de traitement.

Les études de Shen *et al.* 2020, de Xu *et al.* 2020 et de Zhang *et al*. 2021 ont toutes les trois rapporté une amélioration significative de la survie sans progression et du taux de réponse objective chez les patients traités par crizotinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie. Les médianes de survie globale ne présentaient pas de différence statistiquement significative dans l'étude de Shen *et al.* 2020, et étaient non atteintes quel que soit le traitement dans l'étude de Xu *et al.* 2020 [SHEN2020] [XU2020] [ZHANG2021] **(NP4)**. Les limites induites par la nature rétrospective de ces études sont à souligner. Les caractéristiques des effectifs et les principaux résultats de chaque étude sont reportés dans le tableau 46.

[137] Michels S *et al.* Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. J Thorac Oncol. 2019;14(7):1266-76.

TABLEAU 46. Principaux résultats des études rétrospectives ayant comparé le crizotinib à la chimiothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ROS1.

Nom, lieu et nature de l'étude, période d'initiation de l'ITK	Schéma thérapeutique	N	Caractéristiques des patients	SSP : médiane (mois)	SG : médiane (mois)	ORR (%)
[SHEN2020] Chine Monocentrique 2010-2017	Crizotinib	30	• Stade IV : 90,0 % • PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 51,5 ans (bornes : 29-78) • MC au diagnostic : 30,0 %	18,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,4-30,3)	NA (IC non calculé)	86,7 % ($IC_{95\,\%}$: 73,3-96,7)
	Sels de platine + pemetrexed	47	• Stade IV : 89,4 % • PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 55 ans (bornes : 33-76) • MC au diagnostic : 14,9 %	8,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,9-10,3)	28,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,7-36,0)	44,7 % ($IC_{95\,\%}$: 29,8-57,4)
				HR = 0,199† ($IC_{95\,\%}$: 0,105-0,378) *p < 0,001*	HR = 0,565† ($IC_{95\,\%}$: 0,269-1,189) *p = 0,133*	*p < 0,001*
[XU2020] Chine Multicentrique 2010-2019	Crizotinib	56	• Stade IV : 91,1 % • PS 0-1 : 89,3 % • Âge médian : non précisé** • MC au diagnostic : 80,4 %	14,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 10,9-18,7)	NA (IC non calculé)	83,9 % (IC non indiqué)
	Doublet à base de sels de platine*	46	• Stade IV : 80,4 % • PS 0-1 : 91,3 % • Âge médian : non précisé** • MC au diagnostic : 89,1 %	8,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,8-10,3)	NA (IC non calculé)	56,5 % (IC non indiqué)
				HR = 0,296† ($IC_{95\,\%}$: 0,185-0,475) *p < 0,001*	Non rapportée	*p = 0,002*
[ZHANG2021] Chine Multicentrique 2018-2020	Crizotinib	168	• Stade IV : 94 % • PS 0-1 : 96 % • Âge médian : 52 ans (bornes : 27-79) • MC au diagnostic : 27 %	18,0 mois (IC non indiqué)	Non rapportée	85,7 % (IC non indiqué)
	Doublet à base de sels de platine***	67	• Stade IV : 94 % • PS 0-1 : 96 % • Âge médian : 52 ans (bornes : 27-79) • MC au diagnostic : 24 %	7,0 mois (IC non indiqué)	Non rapportée	44 % (IC non indiqué)
				HR = 0,39 ($IC_{95\,\%}$: 0,28-0,53) *p < 0,001*	Non rapportée	*p = 0,003*

MC : métastases cérébrales.

** Les protocoles de chimiothérapie administrés étaient : sels de platine/pemetrexed (n = 35), sels de platine/paclitaxel (n = 5), cisplatine/gemcitabine (n = 4) et cisplatine/docétaxel (n = 2).*

*** L'âge médian était rapporté pour l'ensemble de la population de l'étude : 52 ans (bornes : 27-82).*

**** Les protocoles de chimiothérapie administrés étaient : carboplatine/pemetrexed (n = 65) et cisplatine/docétaxel (n = 2).*

† *Les hazard ratios rapportés pour les études de Shen* et al. *2020 et de* Xu et al. *2020 correspondaient aux valeurs calculées en analyse multivariée.*

Une revue systématique de la littérature et méta-analyse récente a cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance du crizotinib en vie réelle dans le traitement des CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de ROS1. À cet effet, elle a inclus 14 études, pour un effectif total de 660 patients ayant été traités par crizotinib quelle que soit la ligne de traitement concernée. Les sujets étudiés présentaient un âge médian allant de 48 à 63 ans, avec une majorité de score ECOG 0-1. Une analyse en sous-groupes a été conduite à partir des données de 4 études rétrospectives ayant évalué le crizotinib exclusivement en 1re ligne de traitement, toutes menées en Chine et parmi lesquelles figurent les études rétrospectives de Shen *et al*. 2020, Xu *et al*. 2020 et Zhang *et al*. 2021 précédemment présentées. Le suivi médian pour cette analyse était de 28 mois (bornes : 24-9-29,0), sur un effectif de 303 patients. La médiane de survie sans progression et le taux de réponse objective, poolés à partir

des résultats des 4 études, étaient respectivement de 18,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,9-20,4) et de 81,1 % ($IC_{95\,\%}$: 76,1-85,2). L'analyse de survie globale était quant à elle réalisée à partir des résultats de 2 études, la première ayant rapporté une médiane non atteinte (Shen *et al*. 2020) et la seconde ayant rapporté une médiane de 60,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 40,7-79,3) (médiane de survie globale poolée : 60,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 46,9-NA)). Aucune analyse de tolérance n'a été réalisée sur le sous-groupe de patients traités par crizotinib en 1re ligne [NADAL2024] **(NP4)**.

♦ Populations particulières

- *PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES*

Aucune publication spécifiquement dédiée aux patients présentant des métastases cérébrales n'a été identifiée dans le traitement de 1re ligne des CBNPC métastatiques avec un réarrangement de ROS1.

Dans le cadre spécifique de cette population particulière, et à la demande du groupe de travail, les analyses en sous-groupes pré-spécifiées des essais cliniques ayant évalué les ITK anti-ROS1 en monothérapie, dont les effectifs étaient initialement insuffisants pour être inclus dans la synthèse des données (< 50 patients), ont été ajoutées à cette partie. Un biais d'interprétation de ces résultats est à souligner : à l'exception d'une étude (TRIDENT-1), ces données ont été mesurées sur des population naïves de traitement par ITK anti-ROS1, parmi lesquels une part de l'effectif avait préalablement reçu une ou plusieurs lignes de traitement par chimiothérapie. Les principaux résultats sont reportés dans le tableau 47.

L'essai sud-coréen de phase II ayant récemment évalué le **lorlatinib** a inclus 32 patients, parmi lesquels 8 présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques à l'inclusion. Les 7 sujets inclus dans l'analyse d'efficacité présentaient une survie sans progression médiane non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 3,12-NA), un taux de réponse objective intracrânienne de 71 % ($IC_{95\,\%}$: 35-94 ; n = 5/7) et un taux de contrôle intracrânien de 86 % ($IC_{95\,\%}$: 50-98 ; n = 6/7). La durée de réponse médiane n'était pas atteinte. Les patients sans métastases cérébrales présentaient une survie sans progression médiane de 53,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,6-53,6). Aucun résultat n'était rapporté pour l'effectif naïf de traitement systémique (n = 21) [AHN2025] **(NP3)**.

L'essai pivot de phase I/II **TRIDENT-1**, qui a évalué le **repotrectinib**, présentait une cohorte de 71 patients naïfs de traitement systémique, parmi lesquels 17 sujets présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques, prétraitées ou non, à l'inclusion. Les médianes de survie sans progression chez les patients avec et sans métastases cérébrales étaient respectivement de 35,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 24,6-NA) et de 31,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 27,4-NA). Chez les 9 sujets dont les lésions cérébrales étaient mesurables, le taux de réponse objective intracrânienne était de 89 % ($IC_{95\,\%}$: 52-100 ; n = 8/9), avec une durée de réponse médiane non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 16,0-NA) [DRILON2024] **(NP3)**.

Les données rapportées pour l'**entrectinib** dans cette population particulière proviennent exclusivement de l'analyse intégrée des études **ALKA-372-001, STARTRK-1** et **STARTRK-2**. Sur un effectif total de 168 patients, 58 sujets (selon l'investigateur) présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques ou prétraitées/contrôlées. Les patients avec des métastases cérébrales présentaient une médiane de survie sans progression de 11,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,7-15,5) et une médiane de survie globale de 28,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 18,2-NA). Chez les patients sans métastases cérébrales, ces médianes étaient respectivement de 21,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,1-36,6) et non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 44,1-NA). L'activité intracrânienne de l'entrectinib a, quant à elle, été mesurée sur l'effectif de patients présentant des métastases cérébrales identifié par le comité de relecture indépendant (n = 48) : le taux de réponse objective intracrânienne était de 52,5 % ($IC_{95\,\%}$: 37,2-66,7), avec une durée de réponse médiane de 12,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,1-22,1) et une survie sans progression cérébrale médiane de 8,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,4-13,8). Aucun résultat n'était rapporté pour l'effectif naïf de traitement systémique (n = 63) [DRILON2022] **(NP3)**.

Il est à noter que l'essai **BFAST**, qui a évalué l'entrectinib exclusivement en 1re ligne de traitement, ne présentait que 4 patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion selon l'investigateur (un seul patient selon le comité de relecture indépendant), pour lesquels aucun résultat d'efficacité n'a été rapporté [PETERS2024].

L'analyse intégrée des essais **TRUST-I** et **TRUST-II**, qui ont évalué le **taletrectinib** sur une population totale de 160 patients naïfs de traitement par ITK, a inclus 37 patients avec des métastases cérébrales asymptomatiques ou prétraitées et stables[138]. Chez les 17 sujets présentant des lésions mesurables, le taux et la durée de réponse intracrâniennes étaient respectivement de 76,5 % ($IC_{95\,\%}$: 50,1-93,2) et de 14,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 4,2-30,2). Aucun résultat n'était rapporté pour l'effectif naïf de traitement systémique (n = 128) [PÉROL2025] **(NP3)**.

Enfin, l'essai **OO-0021**, qui a évalué le **crizotinib** chez 127 patients, a inclus 23 sujets avec des métastases cérébrales asymptomatiques ou stables[139]. Les médianes de survie sans progression chez les patients avec et sans métastases cérébrales étaient respectivement de 10,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,6-13,1) et de 18,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,1-NA). Aucun résultat n'était rapporté pour l'effectif naïf de traitement systémique (n = 24) [WU2018] **(NP3)**.

Il est à noter qu'aucune donnée sur le **crizotinib** n'est disponible pour l'essai pivot **PROFILE 1001**, dans lequel la présence de métastases cérébrales constituait un critère d'exclusion [SHAW2019].

TABLEAU 47. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les essais cliniques ayant évalué un ITK anti-ROS1 en monothérapie dans le traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1 et ayant rapporté des résultats chez des patients présentant des métastases cérébrales.

Nom de l'étude	Protocole de traitement	Pourcentage de patients naïfs de traitement systémique	Métastases cérébrales	Nb de patients	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)	ORR intracrânien (%)
ITK anti-ROS1 de 3e génération							
[AHN2025]	Lorlatinib	65,6 %	Oui	7	NA ($IC_{95\,\%}$: 3,12-NA)	Non rapportée	71 ($IC_{95\,\%}$: 35-94)
			Non	24	53,6 ($IC_{95\,\%}$: 13,6-53,6)	Non rapportée	-
ITK anti-ROS1 de 2e génération							
TRIDENT-1 [DRILON2024]	Repotrectinib*	100 %	Oui	17	35,7 ($IC_{95\,\%}$: 24,6-NA)	Non rapportée	89** ($IC_{95\,\%}$: 52-100)
			Non	54	31,1 ($IC_{95\,\%}$: 27,4-NA)	Non rapportée	-
ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2 [DRILON2022]	Entrectinib*	37,5 %	Oui	58	11,8 ($IC_{95\,\%}$: 7,7-15,5)	28,3 ($IC_{95\,\%}$: 18,2-NA)	52,5*** ($IC_{95\,\%}$: 37,2-66,7)
			Non	110	21,1 ($IC_{95\,\%}$: 15,1-36,6)	NA ($IC_{95\,\%}$: 44,1-NA).	-
BFAST [PETERS2024]	Entrectinib*	100 %	Oui	4	Aucun résultat rapporté		
			Non	51			
TRUST-I TRUST-II [PÉROL2025]	Taletrectinib	80,0 %	Oui	37	Non rapportée	Non rapportée	76,5**** ($IC_{95\,\%}$: 50,1-93,2)
			Non	123	Non rapportée	Non rapportée	-
ITK anti-ROS1 de 1re génération							
OO-0021 [WU2018]	Crizotinib*	18,9 %	Oui	23	10,2 ($IC_{95\,\%}$: 5,6-13,1	Non rapportée	Non rapportée
			Non	104	18,8 ($IC_{95\,\%}$: 13,1-NA)	Non rapportée	Non rapportée

[138] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées par radiothérapie étaient éligibles si le traitement local était achevé depuis au moins 14 jours avant l'initiation du taletrectinib.

[139] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées étaient éligibles si elles étaient neurologiquement stables depuis au moins 2 semaines.

PROFILE1001 [SHAW2019]	Crizotinib*	13,2 %	Oui	0	Aucun résultat rapporté
			Non	53	

** ITK anti-ROS1 bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*
*** Résultats rapportés chez les 9 patients présentant des lésions cérébrales mesurables.*
**** Résultats rapportés chez les 48 patients présentant des métastases cérébrales selon le comité de relecture indépendant.*
***** Résultats rapportés chez les 17 patients présentant des lésions cérébrales mesurables.*

- *PATIENTS ÂGÉS*

Aucune étude spécifique aux traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1 chez des patients âgés n'a été retrouvée lors de l'élaboration de cette synthèse des données. Les données issues des essais cliniques présentent un *cut-off* à 65 ans non approprié pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque des thérapies étudiées dans cette population.

Le RCP d'AMM de l'**entrectinib** précise qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Le profil global de tolérance de l'entrectinib chez les patients âgés est similaire à celui observé chez les patients de moins de 65 ans. Dans les essais cliniques, les patients âgés de plus de 65 ans avaient une incidence plus forte de troubles cognitifs (incluant une confusion, des altérations de l'état mental, des troubles de la mémoire et des hallucinations) que les patients plus jeunes. Les effets indésirables se produisant le plus fréquemment chez les patients âgés comparés aux patients de moins de 65 ans étaient les étourdissements (48,5 % *vs* 36,6 %), l'augmentation de la créatininémie (31,5 % *vs* 23,3 %), l'hypotension (21,5 % *vs* 14,7 %) et l'ataxie (23,8 % *vs* 12,8 %). Le taux d'arrêt du traitement était plus élevé chez les patients âgés de 65 à 75 ans (16 %) et âgés de ≥ 75 ans (23 %) que chez les patients âgés de 18 à 65 ans (9 %)[140].

Le RCP d'AMM du **repotrectinib** précise qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans. La fréquence des effets indésirables était généralement similaire chez les patients âgés de moins de 65 ans et ceux âgés de ≥ 65 ans. La fréquence des effets indésirables était plus élevée chez les patients âgés de 65 à 75 ans (48 %) et âgés de ≥ 75 ans (63 %) que chez les patients âgés de 18 à 65 ans (37 %). Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de ≥ 65 ans étaient la pneumonie, la dyspnée et l'épanchement pleural[141].

Le RCP d'AMM du **crizotonib** précise qu'aucune différence globale en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée chez les patients ≥ 65 ans traités par **crizotinib** par rapport aux patients plus jeunes[142].

Le groupe de travail rappelle que la Société Francophone d'Onco-Gériatrie (SoFOG) et la Société de Pneumologie de Langue française (SPLF)/le Groupe d'Oncologie de Langue française (GOLF) ont publié une revue systématique de la littérature associée à un référentiel sur les traitements par thérapie ciblée des patients âgés atteints de CBNPC avec addiction oncogénique[143]. Ce document est disponible sur le site de la SoFOG »[144].

- *PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2*

Aucune publication spécifiquement dédiée aux patients présentant un PS ≥ 2 n'a été identifiée dans le traitement de 1re ligne des CBNPC métastatiques avec un réarrangement de ROS1.

[140] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ROZLYTREK®.

[141] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) AUGTYRO®.

[142] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) XALKORI®.

[143] Greillier L *et al.* Targeted Therapy for Older Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Guidelines from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG) and the French-Language Society of Pulmonology (SPLF)/French-Language Oncology Group (GOLF). Cancers. 2022;14(3):769.

[144] https://sofog.org/type-ressource/referentiels-sofog/

3.3. Conclusions de la littérature

RAPPELS

Les thérapies ciblées ayant une AMM, mais non remboursées, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1 à la date de validation de cette expertise sont :

- **le crizotinib** (avis défavorable de la CT de la HAS),
- **l'entrectinib** (avis défavorable de la CT de la HAS),
- **le repotrectinib** (AMM récente, non évalué par la CT de la HAS à date).

Les thérapies ciblées ne disposant pas d'une AMM en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1 à la date de validation de cette expertise sont :

- **le lorlatinib,**
- **le taletrectinib.**

♦ Thérapies ciblées anti-ROS1 en monothérapie

Les données sont limitées pour les ITK anti-ROS1 en 1re ligne de traitement. Les essais cliniques disponibles présentent des limites notables liées : - à leur nature non comparative ; - à la nature des résultats spécifiques de 1re ligne qui sont soit issus d'analyses en sous-groupes sur des effectifs réduits ou soit non rapportés, en raison des populations étudiées majoritairement constituées de patients non naïfs de traitement systémique.

- *ITK ANTI-ROS1 DE 3E GÉNÉRATION*

  Sur ce sujet, un essai non comparatif de phase II a été retrouvé et a montré que :

  - Le **lorlatinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 90 %), avec un taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 de 34 % et un profil de tolérance cohérent avec celui rapporté chez les patients présentant un réarrangement de ALK. Les médianes de survie sans progression et de survie globale n'étaient pas atteintes à la date de formulation de ces conclusions **(NP3)**.

- *ITK ANTI-ROS1 DE 2E GÉNÉRATION*

  Sur ce sujet, 2 essais de phase I, 1 essai de phase I/II, 3 essais de phase II et 1 essai de phase II/III non comparatifs ont été retrouvés et ont montré que :

  - Le **repotrectinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 82 %, durée de réponse médiane non atteinte), avec des taux à 12 mois de survie sans progression et de survie globale de 72 % et 90 % respectivement (médianes non atteintes). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 29 % **(NP3)**.
  - L'**entrectinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 81,5 %, durée de réponse médiane de 16,7 mois), avec un taux à 12 mois de survie sans progression de 52,8 % (médiane de 14,8 mois) et un taux à 12 mois de survie globale de 79 % (médiane non atteinte). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 56,9 % **(NP3)**.
  - Le **taletrectinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 89,1 %, durée de réponse médiane non rapportée), avec un taux de survenue d'effets indésirables liés au traitement de 33 % **(NP3)**. Aucun résultat de survie sans progression ou de survie globale n'était rapporté chez les patients naïfs de traitement systémique.

- *ITK ANTI-ROS1 DE 1RE GÉNÉRATION*

  Les données actuellement disponibles issues des essais cliniques non comparatifs ne permettent pas de conclure sur le ratio bénéfice-risque du **crizotinib** en 1re ligne de traitement en raison de la faiblesse des effectifs de patients naïfs de traitement systémique inclus.

  Dans 3 études rétrospectives comparatives menées en Chine, le **crizotinib** a montré un bénéfice significatif en réponse tumorale et en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie standard de 1re ligne à base de sels de platine. Dans la seule de ces études présentant des résultats de survie globale, le bénéfice rapporté par rapport à la chimiothérapie n'était quant à lui pas statistiquement significatif **(NP4)**.

♦ Populations particulières

Aucun essai dédié à cette question n'a été identifié. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure formellement sur le ratio bénéfice-risque des thérapies ciblées anti-ROS1, chez les patients présentant des métastases cérébrales, les patients âgés et les patients présentant un PS ≥ 2.

3.4. Recommandations

LÉGENDE

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

Les recommandations présentées dans ce chapitre tiennent compte de la synthèse de la littérature et des stratégies thérapeutiques disponibles en France à la date de à la date de validation de ce thésaurus.

Ces dernières reposent sur les spécialités suivantes :

- **Pour les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :** les doublets carboplatine/paclitaxel, cisplatine/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine, cisplatine/gemcitabine, carboplatine/vinorelbine, cisplatine/vinorelbine, carboplatine/docétaxel, cisplatine/docétaxel (formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et les doublets carboplatine/pemetrexed et cisplatine/pemetrexed (formes non épidermoïdes).
- **Pour les anti-VEGF :** le bevacizumab (formes non épidermoïdes).

Le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du CNHIM.

RAPPELS

- Le groupe de travail rappelle que les interactions médicamenteuses associées aux ITK doivent être identifiées, avec une vigilance particulière chez les sujets âgés ou avec des comédications[145]. Une conciliation des traitements médicamenteux est à proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1re ligne, si le processus est mis en place dans l'établissement de santé.
- Le groupe de travail rappelle que la participation des patients à des essais cliniques dédiés doit être encouragée.
- Le groupe de travail rappelle l'importance de la décision médicale partagée avec le patient dans le choix de la stratégie thérapeutique.

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RÉARRANGEMENT DE ROS1

- En l'absence d'accès aux ITK anti-ROS1 en 1re ligne[146], l'inclusion dans un essai clinique est recommandée en 1re intention (Avis d'experts).

[145] Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule et dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

[146] Les trois ITK disposant d'une AMM en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1 (crizotinib, entrectinib et repotrectinib) **ne sont pas remboursés dans cette indication**. La CT de la HAS a émis un **avis défavorable au remboursement en 1re ligne pour le crizotinib** lors de l'évaluation du 13 mai 2020 (avis favorable au remboursement uniquement en 2e ligne et plus) (avis consultable sur : www.has-sante.fr/jcms/p_3184923/fr/xalkori-crizotinib). La CT de la HAS a émis un **avis défavorable au remboursement en 1re ligne pour l'entrectinib** lors de l'évaluation du 21 juillet 2021 (avis consultable sur : www.has-sante.fr/jcms/p_3282234/fr/rozlytrek-entrectinib-cpnpc). L'évaluation du repotrectinib était en cours à la date de validation de ces recommandations.

- Un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine peut être proposé en 1re intention[147], sans adjonction d'immunothérapie (Avis d'experts).
- L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie de 1re ligne peut être proposée chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde et en l'absence de contre-indication[147].
- L'immunothérapie, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, n'est pas recommandée (Avis d'experts).

[147] Institut national du cancer. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuves, ni grades.

Références bibliographiques

[AHN2025] Ahn BC *et al.* Lorlatinib in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naive Advanced ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2025:e255097.

[DRILON2024] Drilon A *et al*. Repotrectinib in ROS1 Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;390:118-31.

[DRILON2022] Drilon A *et al*. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion–Positive NSCLC. JTO Clinical and Research Reports. 2022;3(6):100332.

[NADAL2024] Nadal E *et al*. Efficacy and safety of crizotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with ROS1 gene fusion: a systematic literature review and meta-analysis of real-world evidence. Lung Cancer. 2024;192:107816.

[PÉROL2025] Pérol M *et al*. Taletrectinib in ROS1+ Non–Small Cell Lung Cancer: TRUST. J Clin Oncol. 2025;43(16):1920-9.

[PETERS2024] Peters S *et al*. Entrectinib in ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer: the phase 2/3 BFAST trial. Nat Med. 2024;30(7):1923-1932.

[SHAW2019] Shaw AT *et al*. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019;30(7):1121-26.

[SHEN2020] Shen L *et al*. First-line crizotinib versus platinum-pemetrexed chemotherapy in patients with advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. Cancer Med. 2020;9(10):3310-8.

[WU2022] Wu YL *et al.* Final Overall Survival, Safety, and Quality of Life Results From a Phase 2 Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2022;3(10):100406.

[WU2018] Wu YL *et al.* Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(14):1405-11.

[XU2024] Xu Y *et al*. Impact of PD-L1 expression on the efficacy of first-line crizotinib in advanced ROS1-rearranged NSCLC. Lung Cancer. 2024:194:107892.

[ZHANG2021] Zhang Y *et al*. Clinical and molecular factors that impact the efficacy of first-line crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer: a large multicenter retrospective study. 2021;19(1):206.

4. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE BRAF V600E

4.1. Sélection bibliographique

4.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2015 et le 2 octobre 2025, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de l'expertise (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/10/02[Date - Publication]

Une seconde équation a également été construite pour rechercher des études relatives aux différentes populations particulières identifiées pour ces recommandations (équation « populations particulières ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR

antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (elderly[Title] OR "performance status"[Title] OR PS[Title] OR ECOG[Title] OR comorbid*[Title] OR comedication*[Title] OR "brain metastas*"[Title] OR "bone metastas*"[Title] OR "liver metastas*"[Title] OR "hepatic metastas*"[Title] OR oligometasta*[Title] OR oligo-metasta*[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01: 2025/10/02[Date - Publication]

Enfin, une équation dédiée ne reprenant que les termes spécifiques aux mutations de BRAF V600E a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « BRAF V600E ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND (BRAF[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR "immunotherap*"[Title] OR "anti-PD-1"[Title] OR "anti-PD-L1"[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/10/02[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR "neuregulin-1"[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 4.1.3).

4.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec une mutation de BRAF V600E (effectif ≥ 50).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'une mutation de BRAF V600E, autres cancers bronchopulmonaires ;
- période : études antérieures à 2015, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des méta-analyses plus récentes ;
- population : études avec un effectif inclus insuffisant (< 50 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

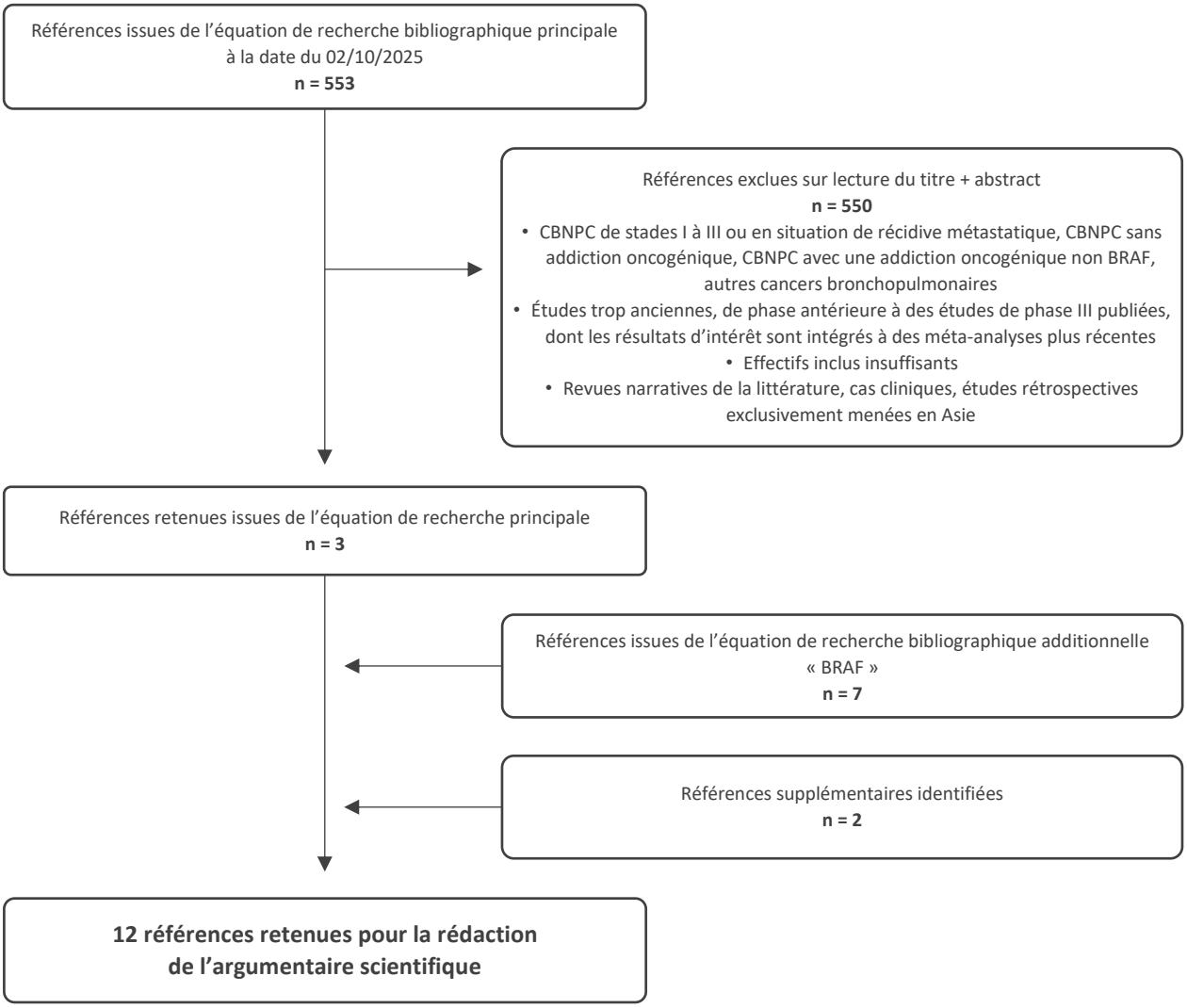
4.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 2 octobre 2025.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 553 références, parmi lesquelles 550 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé ; 3 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « BRAF V600E » a fait remonter 46 références, parmi lesquelles 2 ont été exclues car précédemment identifiées par l'équation principale. Par la suite, 37 références ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé ; 7 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « population particulières » a fait remonter 60 références, toutes identifiées précédemment par l'équation principale. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- Par ailleurs, 2 références supplémentaires ont été intégrées : 1 était une référence présentant des données actualisées d'un essais clinique inclus dans la sélection initiale et 1 était issue des références bibliographiques des articles sélectionnés.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final **12 références**. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 4. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 4 (BRAF V600E).



4.2. Synthèse des données de la littérature

Aujourd'hui, les études menées chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF sont peu nombreuses, majoritairement non comparatives, et le plus souvent réalisées sur des effectifs réduits (< 50 patients) en raison de la rareté de cette addiction oncogénique. Par ailleurs, peu de données spécifiques à la première ligne de traitement sont disponibles, les patients concernés constituant généralement des sous-groupes au sein des populations en ITT des essais cliniques ou des populations étudiées en vie réelle.

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Associations contenant une thérapie ciblée anti-BRAF			
IPK ANTI-BRAF EN ASSOCIATION AVEC UN IPK ANTI-MEK			
[RIELY2023] PHAROS [RIELY2025] PHAROS [JOHNSON2025] PHAROS	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **encorafenib + binimetinib.** • Population (pays) : internationale.	59	NP3
[PLANCHARD2017] BRF113928 [PLANCHARD2021] BRF113928	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **dabrafenib/trametinib.** • Population (pays) : internationale.	36	NP3
[SWALDUZ2025] IFCT-2004 BLaDE	• Type d'étude : étude rétrospective de cohorte. • Traitement(s) étudié(s) : **dabrafenib/trametinib.** • Population (pays) : non précisée (France).	44	NP4
Immunothérapies			
[GARASSINO2023]	• Type d'étude : étude rétrospective de registre. • Traitement(s) étudié(s) : **anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en association à la chimiothérapie.** • Population (pays) : multi-ethnique (États-Unis).	84	NP4
Chimiothérapies			
[COURAUD2019]	• Type d'étude : étude cas-témoins. • Traitement(s) étudié(s) : **chimiothérapie à base de sels de platine**. • Population (pays) : non précisée (France).	83	NP3
[HORN2019]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **chimiothérapie (majoritairement à base de sels de platine ± bevacizumab).** • Population (pays) : multi-ethnique (États-Unis).	52	NP4

Tous traitements de 1re ligne			
[DI FEDERICO2025] FRONT-BRAF	• Type d'étude : étude rétrospective de cohorte. • Traitement(s) étudié(s) : **immunothérapie (en monothérapie ou en association à la chimiothérapie) *vs* associations IPK anti-BRAF/IPK anti-MEK.** • Population (pays) : non précisée (France, Italie, États-Unis, Brésil).	284	NP4
[JOHNSON2022]	• Type d'étude : comparaison indirecte entre un essai clinique non comparatif de phase II et une cohorte en vie réelle (registre). • Traitement(s) étudié(s) : **dabrafenib/trametinib *vs* chimiothérapies à base de sels de platine ou chimiothérapie/immunothérapie.** • Population (pays) : internationale.	101	NP4
[QU2022]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **dabrafenib/trametinib *vs* chimiothérapies à base de sels de platine ou chimiothérapie/immunothérapie.** • Population (pays) : asiatique (Chine).	53	NP4
Populations particulières			
Pas d'études éligibles	-	-	-

♦ Associations contenant une thérapie ciblée anti-BRAF

- *IPK ANTI-BRAF EN ASSOCIATION AVEC UN IPK ANTI-MEK*

Deux essais cliniques non comparatifs ont évalué des IPK anti-BRAF administrés en association à des IPK anti-MEK en 1re ligne de traitement. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 48.

PHAROS est un essai pivot de phase II, international et mono-bras dont l'objectif était d'évaluer l'association **encorafenib/binimetinib** dans le traitement du CBNPC au stade métastatique avec une mutation de BRAF V600E. Il a inclus un total de 98 patients, parmi lesquels 59 étaient naïfs de traitement systémique. Cet effectif, d'un âge médian de 68 ans (bornes : 47-83), était décrit en bon état général (PS 0-1) et seuls 4 sujets présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion. L'association était administrée sur des cycles de 28 jours à une posologie de 450 mg 1 fois/jour pour l'encorafenib et de 45 mg 2 fois/jour pour le binimetinib jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement. Dans les premières données publiées de l'étude, à l'issue d'un suivi médian de 18,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,4-22,3), 42 % des patients recevaient toujours la combinaison en 1re ligne de traitement. Les résultats d'efficacité[148] ont rapporté un taux de réponse objective de 75 % ($IC_{95\,\%}$: 62-85), avec une réponse complète chez 9 patients et une réponse partielle chez 35 patients. Le délai médian avant la réponse était de 1,9 mois (bornes : 1,1-19,1). La durée de réponse médiane n'était pas atteinte au moment de l'analyse, mais 59 % des patients présentaient des réponses durables ≥ 12 mois [RIELY2023] **(NP3)**. À l'issue d'un suivi médian de 33,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 30,4-41,3), la durée de réponse médiane était de 40,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 23,1-NA), avec des réponses durables ≥ 24 mois observées chez 43 % des patients. La survie sans progression était de 30,2 mois en médiane ($IC_{95\,\%}$: 15,7-NA), avec des taux de SSP à 12 mois, 24 mois et 36 mois de 68 %, 56 % et 43 % respectivement (IC non indiqués). La médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment du *cut-off* ($IC_{95\,\%}$: 31,3-NA) [RIELY2025] **(NP3)**. Dans les dernières données publiées de l'étude (suivi médian de 52,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 46,8-58,3)), la médiane de survie globale dans l'ensemble de l'effectif naïf de traitement était de 47,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 31,3-NA), avec des taux de survie à 2 ans, 3 ans et 4 ans de 67 % ($IC_{95\,\%}$: 53-77), 54 % ($IC_{95\,\%}$: 40-66) et 49 % ($IC_{95\,\%}$: 35-62) respectivement. La médiane de survie sans progression actualisée était de 30,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,7-NA). Dans l'analyse en sous-groupes, l'efficacité de l'association

[148] Les résultats présentés correspondent ici aux résultats mesurés par le comité d'évaluation radiologique indépendant.

apparaissait plus importante chez les patients non-fumeurs (n = 18) que chez les patients fumeurs (n = 41), avec des médianes de survie globale respectives de 61,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 61,4-NA) et 35,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 20,3-NA), des médianes de survie sans progression de 41,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,6-NA) et 24,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,2-NA) et des taux de réponse objective de 83 % ($IC_{95\,\%}$: 59-96) et 71 % ($IC_{95\,\%}$: 55-84). Les données de tolérance, évaluées sur l'ensemble de la population de l'étude (n = 98), ont rapporté une réduction de dose chez 33 % des patients et une interruption de traitement par les deux IPK conjointement chez 20 % des patients. Dans l'effectif de patients naïfs de traitement systémique (n = 59), le taux d'effets indésirables de grades 3-4 liés au traitement par encorafenib/binimetinib était de 54 %, les plus fréquents étant une lipasémie élevée (12 %), une augmentation des ASAT (10 %), une augmentation des ALAT (7 %), une anémie (5 %), des diarrhées (5 %) et des nausées (5 %). Un effet indésirable de grade 5 lié au traitement a également été rapporté dans cet effectif (hémorragie intracrânienne) [JOHNSON2025] **(NP3)**.

Il est à noter que l'étude de phase II **IFCT-1904 ENCO-BRAF** a également évalué l'association **encorafenib/binimetinib** en 1re ligne de traitement sur une population de 64 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation de BRAF V600E. À la date de validation de cette expertise, les résultats ne sont pas encore publiés et cette étude n'est disponible que sous forme d'abstract.

BRF113928 est un essai pivot de phase II multicentrique, multi-cohortes et non comparatif, dont l'objectif était d'évaluer le dabrafenib, administré en monothérapie ou en association au trametinib, dans le traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF V600E. Les deux cohortes qui ont évalué la combinaison **dabrafenib/trametinib** regroupaient un total de 93 patients parmi lesquels 36 étaient naïfs de traitement systémique (cohorte C). Cet effectif avait un âge médian de 67 ans (EI : 62-74), était décrit en bon état général (PS 0-1, à l'exception d'un sujet avec un PS 2). Seuls 2 patients présentaient des métastases cérébrales. Le traitement était administré à une dose de 150 mg, 2 fois/jour, pour le dabrafenib et de 2 mg, 1 fois/jour, pour le trametinib, jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement. Dans les premières données publiées en 2017[149], à l'issue d'un suivi médian de 15,9 mois (EI : 7,8-22,2), 11 patients recevaient toujours le protocole de 1re ligne. Le taux de réponse objective était de 63,9 % ($IC_{95\,\%}$: 46,2-79,2), avec 23 patients présentant une réponse tumorale, parmi lesquels 2 étaient en réponse complète et 21 en réponse partielle. Le taux de contrôle de la maladie était quant à lui de 75 % ($IC_{95\,\%}$: 58-88), avec 4 patients présentant une maladie stable. L'analyse de la survie sans progression a rapporté une médiane de 10,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,0-16,6) et un taux de SSP à 6 mois de 72 % (IC non indiqué). L'analyse de la survie globale a rapporté une médiane de 24,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,3-NA) et un taux de survie à 2 ans de 51 % ($IC_{95\,\%}$: 33-67) **(NP3)**. Une analyse en sous-groupes post-hoc, menée en fonction du statut tabagique à l'inclusion, a rapporté des résultats sur la réponse tumorale comparables entre les patients sans antécédent tabagique (n = 5/10), les patients avec un antécédent tabagique ≤ 30 paquets-année (n = 13/17) et les patients avec un antécédent tabagique > 30 paquets-année (n = 4/7) **(NP4)** [PLANCHARD2017]. Les dernières données publiées en 2021 rapportent les résultats de l'étude à 5 ans. Le suivi médian était de 16,3 mois (bornes : 0,4-80,0) et un seul patient était encore sous traitement de 1re ligne. Le taux de réponse objective était inchangé et le taux de contrôle de la maladie actualisé était de 80,7 % ($IC_{95\,\%}$: 68,1-90,0), avec 7 patients présentant désormais une maladie stable. La durée de réponse médiane était de 10,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,3-15,2). Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 10,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,0-14,5) et de 17,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,3-40,2), avec des taux de survie à 4 ans et à 5 ans de 34 % et 22 %. Les résultats de tolérance ont été évalués chez les 93 patients, naïfs de traitement ou non, ayant reçu l'association. Au total, des réductions de dose ont été rapportées chez 45 patients pour le dabrafenib (dont 25 pour cet IPK uniquement) et chez 30 patients pour le trametinib (dont 19 pour cet IPK uniquement). Les taux d'interruption de traitement étaient respectivement de 77 % et 71 %, ces arrêts étant le plus souvent secondaires à la survenue d'une toxicité. Les données de tolérance ont rapporté un taux de survenue d'effets indésirables de grades 3-4 de 66 %, les plus fréquemment retrouvés étant une hyponatrémie (A0 %), une hypertension artérielle (10 %), une dyspnée (8 %), une pyrexie (6 %), une augmentation des ALAT (6 %) et une anémie (5 %) [PLANCHARD2021] **(NP3)**.

[149] Les résultats présentés correspondent ici aux résultats mesurés par l'investigateur (les résultats mesurés par le comité d'évaluation radiologique indépendant n'étant pas présentés dans la publication présentant les données de l'étude actualisées).

TABLEAU 48. Résultats de réponse objective (ORR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les études de phase II ayant évalué une association anti-BRAF/anti-MEK en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec mutation de BRAF V600E.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Effectif	Nb de patients	ORR (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
PHAROS [RIELY2023] [JOHNSON2025]	Encorafenib + binimetinib*	Naïf de traitement	59	75 ($IC_{95\,\%}$: 62-85)	30,4 ($IC_{95\,\%}$: 15,7-NA)	47,6 ($IC_{95\,\%}$: 31,3-NA)
BRF113928 [PLANCHARD2021]	Dabrafenib + trametinib	Naïf de traitement	36	63,9 ($IC_{95\,\%}$: 46,2-79,2)	10,8 ($IC_{95\,\%}$: 7,0-14,5)	17,3 ($IC_{95\,\%}$: 12,3-40,2)

** Association anti-BRAF/anti-MEK bénéficiant d'une AMM à la date de validation de ce thésaurus.*

L'association **dabrafenib/trametinib** a également fait l'objet d'une évaluation en vie réelle dans l'étude **IFCT-2004 BLaDE**. Cette étude de cohorte rétrospective française a été menée sur une population de 163 patients, issus de 58 centres différents, présentant un CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF V600E et ayant été traités par dabrafenib/trametinib. Au total, 44 sujets avaient reçu l'association en 1re ligne de traitement : cet effectif présentait un âge médian de 71,6 ans, un PS 0-1 dans 75,7 % des cas et des métastases cérébrales dans 15,9 % des cas. Les données d'efficacité rapportées pour cette population font état d'une survie sans progression médiane de 18,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,7-21,3), d'un taux de survie sans progression à 12 mois de 55,5 % (IC non indiqué), d'une survie globale médiane de 24,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,3-37,9) et de taux de survie globale à 12 mois et à 24 mois de 67,4 % ($IC_{95\,\%}$: 51,2-79,3) et de 53,0 % (IC non indiqué). Le taux de réponse objective était de 82,9 % ($IC_{95\,\%}$: 71,4-94,4), avec une durée de réponse médiane de 16,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,8-21,9). La survenue de toxicités a constitué la principale cause d'arrêts de traitement (15,6 % des cas) [SWALDUZ2025] **(NP4)**.

♦ Immunothérapies

La présence d'une mutation de BRAF ne constituait pas un critère d'exclusion dans les essais cliniques de phase III ayant comparé les immunothérapies, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique. Néanmoins, cette altération n'était pas recherchée lors de l'inclusion dans chacune de ces études et la part de patients concernée, ainsi que les résultats spécifiques à cette population, ne sont pas connus.

Une étude rétrospective de registre américaine, qui cherchait à apporter des informations sur les protocoles d'immunothérapie de 1re ligne administrés en vie réelle chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec altérations ciblables, a inclus 84 sujets présentant une mutation de BRAF V600E. Cet effectif avait un âge médian de 72 ans (bornes : 38-83), avec une majorité de patients décrits en bon état général (79,7 % de PS 0-1, 20,3 % de PS ≥ 2, 10 % avec PS inconnu). Au total, 79,5 % des patients avaient un CBNPC au stade avancé d'emblée (IIIB-IV) au moment du diagnostic et 17,5 % présentaient des métastases cérébrales. Le statut PD-L1 était connu chez 65 patients sur 84, parmi lesquels 5 sujets présentaient une expression < 1 %, 17 présentaient une expression 1-49 % et 43 présentaient une expression ≥ 50 %. Les stratégies thérapeutiques contenant de l'immunothérapie, en monothérapie ou en association, représentaient les traitements les plus administrés dans cette cohorte (47,6 %, n = 40)[150]. Une cohorte de 691 patients sans addiction oncogénique a également été incluse afin de comparer les résultats dans cette population à ceux observés dans la population avec une mutation de BRAF V600E. Elle présentait un âge médian de 68 ans (bornes : 23-84), un état général et un stade de la maladie similaires à celui de la cohorte BRAF (78,4 % de PS 0-1, 21,6 % de PS ≥ 2, 75,5 % de CBNPC au stade

[150] Les autres stratégies administrées en 1re ligne, pour lesquelles aucun résultat n'a été rapporté dans cette publication, étaient les thérapies ciblées (23,8 % association d'ITK anti-BRAF/anti-MEK et 2,4 % ITK anti-BRAF en monothérapie), les chimiothérapies à base de sels de platine (21,4 %) et les thérapies contenant un anti-VEGF (4,8 %).

avancé d'emblée) et davantage de patients avec des métastases cérébrales (27,6 %). Le statut PD-L1 était connu chez 510 patients sur 691, avec une majorité de patients présentant une expression < 1 % (43,3 %) et respectivement 33,5 % et 23,1 % présentant une expression 1-49 % et ≥ 50 %. Si les résultats rapportés de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (de 2e ligne) (TTNT) apparaissaient comparables entre les deux cohortes chez les patients ayant reçu un traitement de 1re ligne par anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie, ils se distinguaient chez les patients ayant reçu un anti-PD-1/anti-PD-L1 en association à la chimiothérapie. Dans cet effectif, les patients avec une mutation de BRAF V600E présentaient un délai jusqu'au traitement suivant supérieur à celui des patients sans addiction oncogénique (TTNT médians : 19,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,4-NA) et 7,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,5-8,7) respectivement), avec un nombre inférieur de patients ayant entamé une 2e ligne de traitement à 12 mois (46,2 % ($IC_{95\,\%}$: 19,2-69,6) *vs* 33,7 % ($IC_{95\,\%}$: 27,3-40,1)). Il est à noter que le temps passé sous chimio-immunothérapie de 1re ligne était également plus important chez les patients de la cohorte BRAF (TST médians : 17,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 2,8-NA) et 5,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 4,4-6,5)), avec deux fois plus de patients toujours sous traitement à 12 mois (46,2 % ($IC_{95\,\%}$: 19,2-69,6) *vs* 23,4 % ($IC_{95\,\%}$: 17,8-29,4)). Les résultats observés pour le temps sous traitement (TST) et pour le délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) dans les deux cohortes pour chaque protocole thérapeutique sont rapportés dans le tableau 49 [GARASSINO2023] **(NP4)**.

TABLEAU 49. Résultats de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) chez les patients présentant une mutation de BRAF V600E et les patients sans addiction oncogénique dans l'étude de Garassino *et al.* 2023 (NP4).

Schémas thérapeutiques	n*	TST médian (mois)	Taux de patients sous traitement à 12 mois (%)	TTNT médian (mois)	Taux de patients sans traitement de 2e ligne à 12 mois (%)
Effectif avec une mutation de BRAF V600E	**83**	**Suivi médian : 35,8 mois (bornes : 6,6-66,6)**			
Anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie	**26**	**7,6 ($IC_{95\,\%}$: 2,3-11,1)**	**21,6 ($IC_{95\,\%}$: 7,9-39,6)**	**10,5 ($IC_{95\,\%}$: 5,6-15,6)**	**37,7 ($IC_{95\,\%}$: 19,0-56,4)**
Pembrolizumab	19	7,6 ($IC_{95\,\%}$: 0,7-11,1)	18,8 ($IC_{95\,\%}$: 4,7-40,1)	8,3 ($IC_{95\,\%}$: 1,9-NA)	29,2 ($IC_{95\,\%}$: 10,1-51,6)
Anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie	**13**	**17,5 ($IC_{95\,\%}$: 2,8-NA)**	**46,2 ($IC_{95\,\%}$: 19,2-69,6)**	**19,7 ($IC_{95\,\%}$: 3,4-NA)**	**46,2 ($IC_{95\,\%}$: 19,2-69,6)**
Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed	12	20,7 ($IC_{95\,\%}$: 2,8-NA)	50,0 ($IC_{95\,\%}$: 20,8-73,6)	24,9 ($IC_{95\,\%}$: 3,4-NA)	50,0 ($IC_{95\,\%}$: 20,8-73,6)
Effectif sans addiction oncogénique	**687**	**Suivi médian : 37,0 mois (bornes : 7,1-68,0)**			
Anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie	**140**	**4,6 ($IC_{95\,\%}$: 3,7-6,0)**	**24,0** ($IC_{95\,\%}$: 17,2-31,5)	**11,3** ($IC_{95\,\%}$: 6,8-14,0)	**46,7** ($IC_{95\,\%}$: 38,1-54,8)
Pembrolizumab	91	5,6 ($IC_{95\,\%}$: 4,1-6,9)	25,6 ($IC_{95\,\%}$: 17,0-35,0)	12,0 ($IC_{95\,\%}$: 7,6-16,0)	49,2 ($IC_{95\,\%}$: 38,2-59,1)
Anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie	**221**	**5,2 ($IC_{95\,\%}$: 4,4-6,5)**	**23,4 ($IC_{95\,\%}$: 17,8-29,4)**	**7,6 ($IC_{95\,\%}$: 6,5-8,7)**	**33,7 ($IC_{95\,\%}$: 27,3-40,1)**
Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed	184	5,1 ($IC_{95\,\%}$: 4,2-6,2)	20,5 ($IC_{95\,\%}$: 14,7-27,0)	7,4 ($IC_{95\,\%}$: 6,3-8,7)	31,9 ($IC_{95\,\%}$: 25,1-39,0)

** Au total, 5 patients ont été exclus de l'analyse en raison de la date trop tardive de la première administration du traitement (1 dans la cohorte BRAF et 4 dans la cohorte sans addiction oncogénique).*

♦ Chimiothérapies

Plusieurs études menées en vie réelle ont permis de rapporter des données spécifiques sur le traitement de 1re ligne par chimiothérapie du CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF.

L'étude cas-témoins de Couraud *et al.* 2019 a été réalisée à partir des données de l'étude de cohorte prospective Biomarqueurs France de l'IFCT, qui avait pour objectif de décrire les caractéristiques moléculaires et les résultats cliniques observés chez tous les patients français présentant un CBNPC et ayant fait l'objet d'un test moléculaire entre avril 2012 et avril 2013. Cette analyse a été menée sur 83 cas de patients présentant un CBPNC de stade IV avec une mutation de BRAF[151] qui ont été chacun appariés à deux témoins présentant un CBNPC de stade IV sans altérations KRAS, EGFR, BRAF, HER2, PIK3CA et ALK (n = 166). L'appariement était réalisé sur la base du sexe, de l'âge au diagnostic et du statut tabagique, avec des cas sélectionnés aléatoirement dans la base de données de l'IFCT. Les deux groupes présentaient des âges médians comparables (63 ans), avec davantage de patients présentant un PS 0 ou 1 dans la cohorte BRAF que dans la cohorte contrôle (66,6 % et 72,7 %). Les taux de patients n'ayant pas reçu un traitement de 2e ligne étaient similaires (39 %). La majorité des traitements administrés en 1re ligne étaient des doublets de chimiothérapie contenant du pemetrexed et des doublets contenant un taxane (59 % et 24,1 % des patients respectivement dans les cas avec mutation de BRAF ; 54,2 % et 26,5 % dans les témoins sans addiction oncogénique). Seuls 8 patients ont reçu un traitement par IPK (non précisé). Aucune différence significative n'a été rapportée en survie sans progression et en survie globale entre les cas et les témoins (médianes de SSP : 5,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,1-7,5) *vs* 5,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 4,8-7,2), p = 0,32 ; médianes de SG : 13,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,3-17,2) *vs* 10,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,3-12,7), p = 0,39). La comparaison des protocoles de 1re ligne chez les patients présentant une mutation de BRAF semble indiquer que le doublet sels de platine/pemetrexed est associé à une meilleure survie sans progression et à une meilleure survie globale que les autres traitements, sans significativité statistique néanmoins (avec pour la SSP : HR = 0,80 ($IC_{95\,\%}$: 0,5-1,4), p = 0,40 ; pour la SG : HR = 0,80 ($IC_{95\,\%}$: 0,5-1,4), p = 0,44). Les doublets de chimiothérapie contenant un taxane étaient quant à eux associés à une survie sans progression plus faible que les autres traitements (HR = 1,84 ; $IC_{95\,\%}$: 1,02-3,3 ; p = 0,04), avec une survie globale réduite de manière non significative (HR = 1,70 ; $IC_{95\,\%}$: 0,9-3,1 ; p = 0,09). Ces résultats sont détaillés dans le tableau 50 [COURAUD2019] **(NP3)**.

TABLEAU 50. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) chez les patients présentant une mutation de BRAF V600E dans l'étude de Couraud *et al.* 2019 (NP3).

Schéma thérapeutique	Nombre de cas	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)*	p	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)*	p
Sels de platine + pemetrexed	49	6,2 ($IC_{95\,\%}$: 5,3-7,8)	0,80 ($IC_{95\,\%}$: 0,5-1,4)	*0,40*	13,5 ($IC_{95\,\%}$: 10,1-25,1)	0,80 ($IC_{95\,\%}$: 0,5-1,4)	*0,44*
Sels de platine + taxanes	20	4,2 ($IC_{95\,\%}$: 2,6-8,7)	1,84 ($IC_{95\,\%}$: 1,02-3,3)	*0,04*	8,5 ($IC_{95\,\%}$: 3,5-17,9)	1,70 ($IC_{95\,\%}$: 0,9-3,1)	*0,09*
Autres schémas thérapeutiques**	14	6,4 ($IC_{95\,\%}$: 1,5-NA)	1,41 ($IC_{95\,\%}$: 0,7-2,9)	*0,35*	15,2 ($IC_{95\,\%}$: 1,5-NA)	1,38 ($IC_{95\,\%}$: 0,6-3,1)	*0,43*

** Les hazard ratios représentent ici, pour chaque schéma thérapeutique, le risque relatif par rapport aux deux autres schémas thérapeutiques.*
*** IPK (n = 5), gemcitabine (n = 4), vinorelbine (n = 3), étoposide (n = 1), autre (n = 1).*

Une étude rétrospective multicentrique américaine a cherché à évaluer l'efficacité des traitements administrés en vie réelle chez des patients présentant un CBNPC au stade métastatique avec une mutation de BRAF V600E. À cet effet, elle a inclus 72 patients d'un âge médian de 65 ans (bornes : 44-90), traités entre 2009 et 2016, parmi lesquels 70,8 % présentaient un CBNPC au stade métastatique d'emblée et 29,2 % étaient en récidive métastatique avant l'initiation des traitements étudiés. Le score ECOG était inconnu pour près de la moitié de l'effectif (44,4 %) et était de 0 ou 1 dans la majorité des cas connus (48,6 %). Des métastases cérébrales ont été décrites chez 8 sujets. Au total, 52 patients ont reçu une 1re ligne de traitement, la plus fréquemment administrée étant un doublet à base de sels de platine avec ou sans bevacizumab (n = 12 et n = 26 respectivement, soit 76,9 % de l'effectif). Les autres sujets ont reçu de l'erlotinib (n = 3), un doublet à base de sels de platine associés au cetuximab (n = 2), du bevacizumab associé à une autre chimiothérapie (n = 2) ou bien du carboplatine en monothérapie, du crizotinib, du docétaxel, du géfitinib, du brigatinib, une association nivolumab/ipilimumab ou

[151] Deux tiers des patients présentaient une mutation V600E (66,3 % ; n = 55/83).

un traitement non connu (n = 1 respectivement). Aucune thérapie ciblée anti-BRAF n'a été administrée en 1re ligne dans cette étude. La survie sans progression médiane chez les patients traités en 1re ligne, mesurée à partir de l'initiation du traitement systémique, était de 10,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,0-18,9), avec des taux de SSP à 6 mois et à 12 mois de 59,3 % et 47,3 % respectivement (IC non indiqués). La médiane de survie globale était de 45,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,1-62,4), avec des taux de survie à 6 mois et à 12 mois de 86,4 % et 74,1 % [HORN2019] **(NP4)**.

♦ Tous traitements de 1re ligne

En l'absence de données comparatives issues des essais cliniques, trois études rétrospectives ont permis d'apporter des résultats comparant les associations anti-BRAF/anti-MEK aux standards de traitement par immunothérapie, chimio-immunothérapie ou chimiothérapie en 1re ligne.

FRONT-BRAF est une étude de cohorte rétrospective menée en France, en Italie, au Brésil et aux États-Unis dont l'objectif était de comparer les anti-PD-1/anti-PD-L1 de 1re ligne, administrés en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, par rapport aux associations anti-BRAF/anti-MEK en 1re ligne de traitement du CBNPC au stade métastatique avec une mutation de BRAF V600E. La cohorte était constituée de 284 patients naïfs de traitement, d'un âge médian de 68 ans (EI : 61-74) et majoritairement en bon état général (80,3 % de PS 0-1, 15,5 % de PS ≥ 2, 4,2 % de PS non connu). Parmi les 88 patients traités avec de l'immunothérapie, 54 sujets ont reçu un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie, 34 ont reçu une association chimiothérapie/immunothérapie et 2 ont reçu une association anti-PD-1/anti-CTLA-4. Parmi les 196 patients traités par une association anti-BRAF/anti-MEK, 171 sujets ont reçu l'association dabrafenib/trametinib et 25 ont reçu l'association encorafenib/binimetinib. L'effectif traité avec de l'immunothérapie incluait significativement plus de patients avec des antécédents tabagiques (20 paquets-années *vs* 10 paquets-années, p = 0,0044) et plus de patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % (66 % *vs* 39 %, p = 0,0003). À l'issue d'un suivi médian de 45,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 39,0-55,7), la survie globale apparaissait significativement améliorée chez les patients traités par immunothérapie, associée ou non à une chimiothérapie, par rapport aux patients traités par une association anti-BRAF/anti-MEK, avec des médianes respectives de 40,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 33,3-NA) *vs* 25,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 19,9-31,1) (HR = 0,66 ; $IC_{95\,\%}$: 0,46-0,97 ; p = 0,034 en analyse multivariée ajustée aux facteurs de confusion). Aucune différence significative de survie n'était observée en fonction de la nature des schémas thérapeutiques administrés (immunothérapie en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, dabrafenib/trametinib ou encorafenib/binimetinib). L'amélioration de la survie globale chez les patients traités par immunothérapie était également retrouvée dans la cohorte appariée sur les scores de propension (n = 75 dans chaque groupe), avec des médianes de 40,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 35,3-NA) *vs* 22,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,7-27,1) (HR = 0,63 ; $IC_{95\,\%}$: 0,41-0,98 ; p = 0,040). Ce bénéfice était significatif dans l'analyse en sous-groupes chez les patients avec un antécédent tabagique (HR = 0,53 ; $IC_{95\,\%}$: 0,33-0,87 ; p = 0,011 ; n = 126), avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % (HR = 0,63 ; $IC_{95\,\%}$: 0,40-0,90 ; p = 0,046 ; n = 135), sans métastases cérébrales (HR = 0,56 ; $IC_{95\,\%}$: 0,33-0,93 ; p = 0,025 ; n = 117) et avec des métastases hépatiques (HR = 0,15 ; $IC_{95\,\%}$: 0,04-0,54 ; p = 0,0039 ; n = 23). Aucune différence significative n'était rapportée entre les traitements avec de l'immunothérapie et les associations anti-BRAF/anti-MEK en survie sans progression (médianes de SSP : 9,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,3-16,4) *vs* 12,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,3-15,2) ; HR = 1,08 ; $IC_{95\,\%}$: 0,73-1,59 ; p = 0,69 ; n = 150) et en réponse objective, malgré un taux de réponse objective numériquement supérieur en faveur des thérapies ciblées (ORR = 49 % *vs* 66 % ; p = 0,068 ; n = 144). Le taux de survenue d'effets indésirables de tous grades ou de grade ≥ 3 associés aux anti-BRAF et aux anti-MEK étaient similaires, que ces derniers aient été administrés en 1re ligne de traitement ou en 2e ligne à la suite d'un traitement initial par immunothérapie [DI FEDERICO2025] **(NP4)**.

L'étude de Johnson *et al*. 2022 a cherché à comparer indirectement l'efficacité de l'association dabrafenib/trametinib par rapport au traitement systémique standard de 1re ligne du CBNPC avancé avec mutation de BRAF. À cet effet, elle a inclus les 36 patients traités par la combinaison de TKI dans l'essai BRF113928 et 65 patients présentant une mutation de BRAF traités en vie réelle par chimiothérapie à base de

sels de platine ou chimio-immunothérapie entre 2011 et 2020 et identifiés à partir du registre *Flatiron Health Database* (effectif pondéré). La population de l'essai BRF113928 est décrite en page 165. Les 37 patients ayant reçu une chimiothérapie de 1re ligne présentaient un âge médian de 68 ans (bornes : 47-82) et un PS 0-1 dans 78 % des cas ; les doublets à base de carboplatine constituaient les protocoles les plus administrés (90 %), avec une durée de traitement médiane de 1,4 mois (bornes : 0-8,3). Les 28 patients ayant reçu une chimio-immunothérapie présentaient également un âge médian de 68 ans, avec un PS 0-1 dans 97 % des cas ; l'association pembrolizumab/carboplatine/pemetrexed constituait le seul protocole administré dans cet effectif, avec une durée de traitement médiane de 6,9 mois (bornes : 0-24). Il est à souligner que l'effectif traité en vie réelle pouvait présenter d'autres mutations de BRAF que V600E, dans des proportions non connues des auteurs. La comparaison indirecte en analyse pondérée a rapporté une réduction significative du risque de décès chez les patients traités en 1re ligne par l'association dabrafenib/trametinib par rapport aux patients traités par la chimiothérapie standard à base de sels de platine (HR = 0,51 ; $IC_{95\,\%}$: 0,29-0,92 ; p = 0,03), avec des médianes de survie globale respectives de 17,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,6-NA) *vs* 9,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,4-19,6) (p = 0,01). Une réduction non significative du risque de décès était rapportée par rapport aux patients traités par pembrolizumab/carboplatine/pemetrexed (HR = 0,57 ; $IC_{95\,\%}$: 0,28-1,17 ; p = 0,13), avec des médianes de survie globale comparables de 17,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,6-NA) *vs* 18,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,1-NA) (p = 0,15). Les *hazard ratios* n'étaient pas évaluables en survie sans progression en raison d'un croisement des courbes. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement de 10,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,0-14,5) chez les patients traités par dabrafenib/trametinib, de 4,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,0-5,8) chez les patients traités par chimiothérapie et de 11,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,7-NA) chez les patients traités par chimio-immunothérapie [JOHNSON2022] **(NP4)**.

L'étude de Qu *et al*. 2022, multicentrique et conduite en Chine, avait pour objectif de décrire l'efficacité des schémas thérapeutiques utilisés en vie réelle chez 53 patients présentant un CBNPC avancé avec une mutation de BRAF V600E. L'effectif inclus, traité entre 2015 et 2021, avait un âge médian de 58 ans (bornes : 40-75), avec une majorité de patients décrits en bon état général (n = 46) et présentant un CBNPC de stade IV (n = 51). Un traitement de 1re ligne a été administré chez 51 patients (2 refus), le plus fréquemment proposé étant le doublet de chimiothérapie standard à base de sels de platine (n = 16, dont 4 avec l'ajout de bevacizumab), suivi de l'association dabrafenib/trametinib (n = 12), d'une association chimiothérapie/immunothérapie (n = 12), d'un ITK anti-EGFR (n = 8), d'une association ITK anti-EGFR/bevacizumab (n = 2) et d'un ITK anti-ALK (n = 1). La médiane de survie sans progression dans l'ensemble de l'effectif était de 10,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 1,5-36,0). La comparaison de la médiane rapportée chez les patients traités par dabrafenib/trametinib (non atteinte) par rapport aux patients traités par les autres schémas thérapeutiques laisse apparaître une amélioration significative de la survie sans progression *vs* chimiothérapie ± bevacizumab (NA *vs* 4,0 mois ; HR = 0,33 ; $IC_{95\,\%}$: 0,13-0,83 ; p = 0,025), et aucune différence significative *vs* chimio-immunothérapie (NA *vs* 8,5 mois ; HR = 0,49 ; $IC_{95\,\%}$: 0,16-1,50 ; p = 0,211). Les résultats de survie globale ont quant à eux rapporté une médiane globale de 24,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,0-47,0), sans différence significative *vs* chimiothérapie ± bevacizumab (NA *vs* 14,0 mois ; HR = 0,68 ; $IC_{95\,\%}$: 0,21-2,20) et *vs* chimio-immunothérapie (NA *vs* 14,0 mois ; HR = 0,56 ; $IC_{95\,\%}$: 0,18-2,00) [QU2022] **(NP4)**.

♦ Populations particulières

- *PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES*

Aucune publication spécifiquement dédiée aux patients présentant des métastases cérébrales n'a été identifiée dans le traitement de 1re ligne des CBNPC métastatiques avec une mutation de BRAF V600E.

Les effectifs de patients présentant des métastases cérébrales et traités par une association anti-BRAF/anti-MEK ou par une immunothérapie en 1re ligne dans les études présentées étaient insuffisants pour satisfaire aux critères d'inclusion dans cette synthèse des données (4 patients dans l'étude PHAROS pour l'association encorafenib/trametinib et 2 patients dans l'étude BRF113928 pour l'association dabrafenib/trametinib, dans les effectifs naïfs de traitement systémique).

- *PATIENTS ÂGÉS*

Aucune étude spécifique aux traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF V600E chez des patients âgés n'a été retrouvée lors de l'élaboration de cette synthèse des données. Les données issues des essais cliniques présentent un *cut-off* à 65 ans non approprié pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque des thérapies étudiées dans cette population.

Les RCP d'AMM de l'**encorafenib** et du **binimetinib** précisent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Parmi la population de sécurité intégrée de 372 patients incluant des patients atteints de mélanome non résécable ou métastatique et des patients atteints de CBNPC avancé porteurs d'une mutation de BRAF V600E (« ISP Combo450 »), 230 patients (61,8 %) étaient âgés de moins de 65 ans, 107 patients (28,8 %) étaient âgés de 65 à 74 ans et 35 patients (9,4 %) étaient âgés de plus de 75 ans. De manière globale, aucune différence quant à la sécurité ou à l'efficacité des produits n'a été mise en évidence entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes à l'exception de la diarrhée et du prurit qui ont été plus fréquemment rapportés chez les patients âgés. Dans le sous-groupe de patients âgés de ≥ 75 ans, des effets indésirables de grade ≥3 (62,9 % *vs* 47,5 %), des effets indésirables (tous les grades) nécessitant une modification de la dose d'un médicament à l'étude (60,0 % versus 48,1 %) ou conduisant à l'arrêt du traitement (25,7 % versus 7,4 %) ont été plus fréquemment rapportés que chez les patients âgés de < 75 ans. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés de ≥ 75 ans par rapport aux patients âgés de < 75 ans comprenaient la fatigue, les nausées, la diarrhée, les vomissements et l'anémie[152].

Les RCP d'AMM du **dabrafenib** et du **trametinib** précisent qu'aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Des ajustements de doses plus fréquents du trametinib peuvent être nécessaires chez les patients âgés de plus de 65 ans. Dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité recevant le trametinib en association au dabrafenib (n = 1 076), 265 patients (25 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, 62 patients (6 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. La proportion de patients ayant présenté des effets indésirables était similaire chez ceux âgés de moins de 65 ans comparée à ceux âgés de 65 ans ou plus dans toutes les études. Les patients âgés de 65 ans ou plus étaient davantage susceptibles de présenter des effets indésirables graves et des effets indésirables non graves conduisant à un arrêt définitif du traitement, une diminution et une interruption de la dose que ceux âgés de moins de 65 ans[153].

Le groupe de travail rappelle que la Société Francophone d'Onco-Gériatrie (SoFOG) et la Société de Pneumologie de Langue française (SPLF)/le Groupe d'Oncologie de Langue française (GOLF) ont publié une revue systématique de la littérature associée à un référentiel sur les traitements par thérapie ciblée des patients âgés atteints de CBNPC avec addiction oncogénique[154]. Ce document est disponible sur le site de la SoFOG »[155].

- *PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2*

Aucune publication spécifiquement dédiée aux patients présentant un PS ≥ 2 n'a été identifiée dans le traitement de 1re ligne des CBNPC métastatiques avec une mutation de BRAF V600E.

[152] Résumés des caractéristiques des produits (RCP) BRAFTOVI® et MEKTOVI®.

[153] Résumés des caractéristiques des produits (RCP) TAFINLAR® et MEKINIST®.

[154] Greillier L *et al.* Targeted Therapy for Older Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Guidelines from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG) and the French-Language Society of Pulmonology (SPLF)/French-Language Oncology Group (GOLF). Cancers. 2022;14(3):769.

[155] https://sofog.org/type-ressource/referentiels-sofog/

4.3. Conclusions de la littérature

RAPPELS

Les thérapies ciblées ayant une AMM, mais non remboursées, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF V600E à la date de validation de cette expertise sont :

- **l'association dabrafenib/trametinib** (avis défavorable de la CT de la HAS),
- **l'association encorafenib/binimetinib** (avis défavorable de la CT de la HAS).

♦ Associations contenant une thérapie ciblée anti-BRAF

- *IPK ANTI-BRAF EN ASSOCIATION AVEC UN IPK ANTI-MEK*

  Les données sont limitées pour les associations anti-BRAF/anti-MEK en 1re ligne de traitement. Les essais cliniques disponibles présentent des limites notables liées : - à leur nature non comparative ; - aux effectifs limités de patients naïfs de traitement systémique.

  Sur ce sujet, 2 essais de phase II ont été retrouvés et ont montré que :

  - L'association **encorafenib/binimetinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 75 %, durée de réponse médiane de 40,0 mois), une médiane de survie sans progression de 30,2 mois (taux à 36 mois : 43 %) et une médiane de survie globale de 47,5 mois (taux à 48 mois : 49 %). Le taux de survenue d'effets indésirables de grades 3-4 liés au traitement est de 54 % **(NP3)**.
  - L'association **dabrafenib/trametinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 63,9 %, durée de réponse médiane de 10,2 mois), une médiane de survie sans progression de 10,8 mois et une médiane de survie globale de 17,3 mois (taux à 60 mois : 22 %). Le taux de survenue d'effets indésirables de grades 3-4 - liés au traitement ou non - est de 66 % **(NP3)**.

♦ Immunothérapies

- La présence d'une mutation de BRAF ne constituait pas un critère d'exclusion dans les essais cliniques de phase III ayant comparé les immunothérapies, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique. Néanmoins, cette altération n'était pas recherchée lors de l'inclusion dans chacune de ces études et les résultats spécifiques à cette population ne sont pas connus.
- Dans une étude rétrospective, les patients avec une mutation de BRAF V600E et les patients sans addiction oncogénique présentaient un délai jusqu'au traitement suivant et un taux de patients sous traitement de 2e ligne à 12 mois comparables lorsqu'ils avaient reçu une immunothérapie en monothérapie en 1re ligne. En cas de traitement par une association chimiothérapie/immunothérapie, les patients avec une mutation de BRAF V600E présentaient un délai jusqu'au traitement suivant supérieur aux patients sans addiction oncogénique, avec moins de patients sous traitement de 2e ligne à 12 mois **(NP4)**.

♦ Associations contenant une thérapie ciblée anti-BRAF *vs* immunothérapies

- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure formellement sur le meilleur traitement de 1re ligne entre les associations anti-BRAF/anti-MEK et l'immunothérapie,

en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, chez les patients avec une mutation de BRAF V600E.

- Dans une étude rétrospective, les traitements contenant de l'immunothérapie, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, présentaient un bénéfice significatif en survie globale par rapport aux associations anti-BRAF/anti-MEK, mais pas de bénéfice sur la survie sans progression ou sur la réponse tumorale. La survie globale apparaissait significativement améliorée chez les patients avec un antécédent tabagique et chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % **(NP4)**.
- Dans 2 autres études rétrospectives, l'association dabrafenib/trametinib ne semblait pas présenter de différence significative en survie globale par rapport à une association chimiothérapie/ immunothérapie **(NP4)**.

♦ Chimiothérapies

- Une étude cas-témoins française n'a pas rapporté de différence d'efficacité des chimiothérapies standard de 1re ligne entre les patients avec une mutation de BRAF V600E et les patients sans addiction oncogénique. Chez les patients avec une mutation de BRAF V600E, le recours aux doublets de chimiothérapie contenant des taxanes semblait associé à une réduction significative de la survie sans progression et à une réduction non significative de la survie globale par rapport aux autres protocoles **(NP3)**.

♦ Populations particulières

- Aucun essai dédié à cette question n'a été identifié. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure formellement sur le ratio bénéfice-risque des associations anti-BRAF/anti-MEK ou des immunothérapies de 1re ligne chez les patients présentant des métastases cérébrales, les patients âgés et les patients présentant un PS ≥ 2 avec une mutation de BRAF V600E.

4.4. Recommandations

LÉGENDE

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

Les recommandations présentées dans ce chapitre tiennent compte de la synthèse de la littérature et des stratégies thérapeutiques disponibles en France à la date de validation de ce thésaurus.

Ces dernières reposent sur les spécialités suivantes :

- **Pour les immunothérapies administrées en monothérapie :** le pembrolizumab, le cemiplimab et l'atezolizumab (formes épidermoïdes et non épidermoïdes).
- **Pour les associations d'immunothérapie et de chimiothérapie :** l'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed (formes non épidermoïdes) et l'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel (formes épidermoïdes).
- **Pour les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :** les doublets carboplatine/paclitaxel, cisplatine/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine, cisplatine/gemcitabine, carboplatine/vinorelbine, cisplatine/vinorelbine, carboplatine/docétaxel, cisplatine/docétaxel (formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et les doublets carboplatine/pemetrexed et cisplatine/pemetrexed (formes non épidermoïdes).
- **Pour les anti-VEGF :** le bevacizumab (formes non épidermoïdes).

Le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du CNHIM.

RAPPELS

- Le groupe de travail rappelle que les interactions médicamenteuses associées aux IPK doivent être identifiées, avec une vigilance particulière chez les sujets âgés ou avec des comédications[156]. Une conciliation des traitements médicamenteux est à proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1re ligne, si le processus est mis en place dans l'établissement de santé.
- Le groupe de travail rappelle que la participation des patients à des essais cliniques dédiés doit être encouragée.
- Le groupe de travail rappelle l'importance de la décision médicale partagée avec le patient dans le choix de la stratégie thérapeutique.

[156] Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule et dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MUTATION DE BRAF V600E

- En l'absence d'accès à une association anti-BRAF/anti-MEK[157], l'inclusion dans un essai clinique est recommandée en 1re intention (Avis d'experts).
- En cas d'impossibilité d'inclusion dans un essai clinique, le traitement standard de 1re ligne des CBNPC sans addiction oncogénique est recommandé en 1re intention : immunothérapie en monothérapie, association de chimiothérapie et d'immunothérapie ou doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, en fonction du niveau d'expression de PD-L1, des caractéristiques du patient, de l'extension de sa maladie et de son éligibilité à l'immunothérapie (Grade C)[158].

[157] Les deux associations anti-BRAF/anti-MEK disposant d'une AMM en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF V600E (encorafenib/binimetinib et dabrafenib/trametinib) **ne sont pas remboursées dans cette indication**. La Commission de la Transparence de la HAS a émis un **avis défavorable au remboursement en 1re ligne** pour l'association encorafenib/binimetinib lors de l'évaluation du 5 novembre 2025 (avis consultable sur : www.has-sante.fr/jcms/p_3737643/fr/braftovi-/-mektovi-encorafenib-/-binimetinib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules) et pour l'association dabrafenib/trametinib lors de l'évaluation du 7 mars 2018 et de la réévaluation du 8 janvier 2020 (avis consultable sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146424/fr/tafinlar-mekinist-trametinib/-dabrafenib).

[158] Institut national du cancer. Traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique. Collection « Recommandations et référentiels ». Décembre 2024.

Références bibliographiques

[COURAUD2019] Couraud S *et al*. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. Eur J Cancer. 2019:116:86-97.

[DI FEDERICO2025] Di Federico A *et al.* First-line immunotherapy with or without chemotherapy versus BRAF plus MEK inhibitors in BRAFV600E-mutated metastatic non-small-cell lung cancer (FRONT-BRAF): a multicentre, retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2025;26(10):1357-69.

[GARASSINO2023] Garassino MC *et al*. Real-World Treatment Patterns and Outcomes of First-Line Immunotherapy Among Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC Harboring BRAF, MET, or HER2 Alterations. JTO Clin Res Rep. 2023;4(10):100568.

[HORN2019] Horn L *et al*. Real-world treatment patterns and survival of patients with BRAF V600-mutated metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2019:128:74-90.

[JOHNSON2022] Johnson BE *et al*. Clinical Outcomes With Dabrafenib Plus Trametinib in a Clinical Trial Versus Real-World Standard of Care in Patients With BRAF-Mutated Advanced NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2022 Apr 6;3(5):100324.

[JOHNSON2025] Johnson ML *et al.* Updated Overall Survival Analysis From the Phase II PHAROS Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2025;43(35):3706-13.

[PLANCHARD2021] Planchard D *et al*. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC:Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. J Clin Oncol. 2021;17(1):103-14.

[PLANCHARD2017] Planchard D *et al*. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated $BRAF^{V600E}$-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(10):1307-16.

[QU2022] Qu *et al*. Clinical Characteristics, Co-Mutations, and Treatment Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With the BRAF-V600E Mutation. Front Oncol. 2022:12:911303.

[RIELY2025] Riely GJ *et al*. Updated Efficacy and Safety From the Phase 2 PHAROS Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC-A Brief Report. J Thorac Oncol. 2025:S1556-0864(25)00753-1.

[RIELY2023] Riely GJ *et al*. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(21):3700-3711.

[SWALDUZ2025] Swalduz A *et al.* Real-world efficacy of the dabrafenib-trametinib (D-T) combination in BRAF V600E-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the IFCT-2004 BLaDE cohort. Lung Cancer. 2025;199:108038.

5. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE RET

5.1. Sélection bibliographique

5.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2015 et le 2 octobre 2025, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de l'expertise (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/10/02[Date - Publication]

Une seconde équation a également été construite pour rechercher des études relatives aux différentes populations particulières identifiées pour ces recommandations (équation « populations particulières ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR

antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (elderly[Title] OR "performance status"[Title] OR PS[Title] OR ECOG[Title] OR comorbid*[Title] OR comedication*[Title] OR "brain metastas*"[Title] OR "bone metastas*"[Title] OR "liver metastas*"[Title] OR "hepatic metastas*"[Title] OR oligometasta*[Title] OR oligo-metasta*[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01: 2025/10/02[Date - Publication]

Enfin, une équation dédiée ne reprenant que les termes spécifiques aux réarrangements de RET a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « RET ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND (RET[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2025/10/02[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR "neuregulin-1"[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 5.1.3).

5.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec un réarrangement de RET (effectif ≥ 50).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'un réarrangement de RET, autres cancers bronchopulmonaires ;

- période : études antérieures à 2015, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des méta-analyses plus récentes ;
- population : études avec un effectif inclus insuffisant (< 50 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

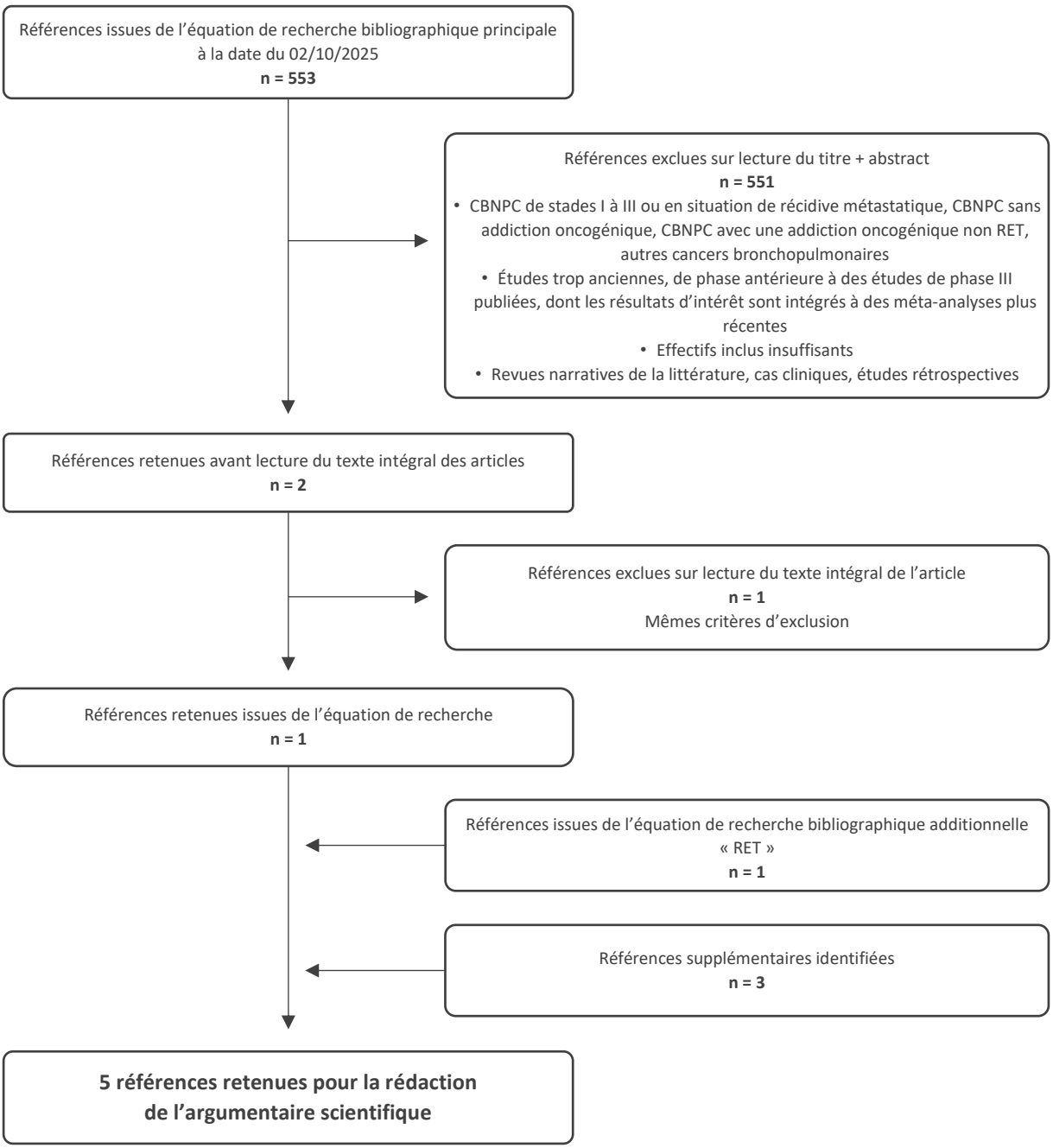
5.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 2 octobre 2025.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 553 références, parmi lesquelles 551 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 1 référence a été exclue après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 1 article a donc été conservé pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « RET » a fait remonter 40 références, parmi lesquelles 36 références ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 3 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 1 article a donc été conservé pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « population particulières » a fait remonter 60 références, toutes identifiées précédemment par l'équation principale. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- Par ailleurs, 3 références supplémentaires, issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et des propositions effectuées par le groupe de travail ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final **5 références**. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 5. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 5 (RET).



5.2. Synthèse des données de la littérature

Aujourd'hui, les études menées chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec un réarrangement de RET sont peu nombreuses, majoritairement non comparatives, et le plus souvent réalisées sur des effectifs réduits (< 50 patients) en raison de la rareté de cette addiction oncogénique. Par ailleurs, peu de données spécifiques à la première ligne de traitement sont disponibles, les patients concernés constituant généralement des sous-groupes au sein des populations en ITT des essais cliniques ou des populations étudiées en vie réelle. À la demande du groupe de travail, plusieurs études dont l'effectif était initialement insuffisant pour être incluses dans la synthèse des données (< 50 patients) ont été ajoutées à cette partie.

♦ Points clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-RET en monothérapie			
[ZHOU2023] LIBRETTO-431	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse principale). • Traitement(s) étudié(s) : **selpercatinib** *vs* chimiothérapie/immunothérapie. • Population (pays) : internationale.	256	NP1
[DRILON2023] LIBRETTO-001	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **selpercatinib**. • Population (pays) : internationale.	69	NP3
[GRIESINGER2022] ARROW	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **pralsetinib**. • Population (pays) : internationale.	75	NP3
Tous traitements de 1re ligne			
[GE2024]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique. • Traitement(s) étudié(s) : **tous traitements de 1re ligne**. • Population (pays) : asiatique (Chine).	86	NP4
Populations particulières			
PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES			
[ZHOU2023] LIBRETTO-431 [PÉROL2024] LIBRETTO-431	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiée). • Traitement(s) étudié(s) : **selpercatinib** *vs* chimiothérapie/immunothérapie. • Population (pays) : internationale.	43	NP2

♦ Thérapies ciblées anti-RET en monothérapie

Un essai de phase III a évalué un ITK anti-RET par rapport à la chimiothérapie ou à la chimio-immunothérapie standard de 1re ligne. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 51.

L'essai randomisé international de phase III **LIBRETTO-431** avait pour objectif de comparer le **selpercatinib** à la chimiothérapie ou chimio-immunothérapie standard de 1re ligne chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec un réarrangement de RET. Des patients naïfs de traitement systémique ont été randomisés 1.6:1[159] entre un bras expérimental par selpercatinib (160 mg, 2 fois/jour, pendant des cycles continus de 21 jours) et un bras comparateur par doublet de chimiothérapie associant un sel de platine (carboplatine AUC 5 mg/ml/min ou cisplatine 75 mg/m²) au pemetrexed (500 mg/m²), avec ou sans pembrolizumab (200 mg) (tous les 21 jours). La décision d'associer le pembrolizumab à la chimiothérapie chez les sujets traités dans le bras contrôle était laissée à la discrétion de l'investigateur. Le *cross-over* du bras contrôle vers le bras expérimental était permis en cas de progression. La population en ITT « globale » regroupait 256 patients (159 dans le bras selpercatinib et 102 dans le bras chimiothérapie ± pembrolizumab). La population en ITT « pembrolizumab », qui regroupait uniquement les patients pour lesquels un traitement par pembrolizumab/chimiothérapie était considéré en cas de randomisation dans le bras contrôle, regroupait 212 patients (129 dans le bras selpercatinib et 83 dans le bras pembrolizumab/chimiothérapie). Ces derniers avaient respectivement un âge médian de 60,0 ans (bornes : 31-84) et de 62,0 ans (bornes : 31-83), un PS 0-1 dans 98 % et 95 % des cas, un CBNPC de stade IV dans 95 % et 92 % des cas et des métastases cérébrales à l'inclusion dans 19 % et 22 % des cas. Les niveaux d'expression de PD-L1 étaient globalement comparables entre les deux bras de traitement (expression < 1 % chez 6 % *vs* 10 % des sujets ; expression 1-49 % chez 19 % *vs* 20 % des sujets ; expression ≥ 50 % chez 17 % *vs* 17 % des sujets ; données manquantes chez 33 % et 39 %). À l'issue d'un suivi médian de 19 mois, la durée de traitement médiane était de 16,7 ± 8,3 mois dans le bras expérimental et de 9,8 ± 7,2 mois dans le bras comparateur. Les résultats d'efficacité mesurés par un comité de relecture centralisé indépendant ont rapporté une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités par selpercatinib par rapport aux patients traités par l'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed, avec des médianes respectives de 24,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,9-NA) *vs* 11,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,8-16,8) (HR = 0,46 ; $IC_{95\,\%}$: 0,31-0,70 ; p < 0,001). Le taux de réponse objective et la durée de réponse étaient également augmentés (ORR : 84 % ($IC_{95\,\%}$: 76-90) *vs* 65 % ($IC_{95\,\%}$: 54-75) ; durée de réponse médiane : 24,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,9-NA) *vs* 11,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,7-23,3)). Les résultats de survie globale étaient encore immatures et ne rapportaient pas de différence entre les deux traitements de 1re ligne à l'analyse intermédiaire (HR = 0,96 ; $IC_{95\,\%}$: 0,50-1,83 ; p = 0,891). Les résultats d'efficacité rapportés dans la population en ITT « globale » étaient similaires à ceux rapportés dans la population en ITT « pembrolizumab ». L'analyse de tolérance, conduite chez les 256 patients inclus dans l'essai, a rapporté un taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3, liés au traitement ou non, de 70 % chez les patients traités par selpercatinib et de 57 % chez les patients traités par chimiothérapie ± pembrolizumab. Les plus fréquemment rapportés dans le bras selpercatinib étaient l'augmentation des ALAT (22 %), l'hypertension artérielle (20 %), l'augmentation des ASAT (13 %) et une prolongation de l'intervalle QT à l'ECG (9 %). Les plus fréquemment rapportés dans le bras contrôle étaient la neutropénie (28 %), l'anémie (10 %), la leucopénie (7 %), la thrombocytopénie (7 %) et la fatigue (5 %). Des réductions de traitement liées à la survenue d'une toxicité ont été rapportées chez 51 % et 29 % des patients respectivement [ZHOU2023] **(NP1)**.

TABLEAU 51. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'étude de phase III ayant évalué un ITK anti-RET *vs* chimiothérapie ou chimio-immunothérapie standard en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de RET.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Nb de patients total	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard Ratio)	SG médiane (mois)	SG (Hazard Ratio)
LIBRETTO-431 [ZHOU2023]	Selpercatinib*	129	24,8 ($IC_{95\,\%}$: 16,9-NA)	0,46 ($IC_{95\,\%}$: 0,31-0,70)	Non rapportée	0,96 ($IC_{95\,\%}$: 0,50-1,83)
	Chimiothérapie + pembrolizumab	83	11,2 ($IC_{95\,\%}$: 8,8-16,8)	*p < 0,001*	Non rapportée	*p = 0,891*

[159] La randomisation était initialement prévue avec un ratio 1:1, puis a fait l'objet d'un ratio 2:1 suite à un amendement du protocole de l'étude.

LIBRETTO-431 [ZHOU2023] *(suite)*	Selpercatinib*	159	24,8 ($IC_{95\,\%}$: 17,3-NA)	0,48 ($IC_{95\,\%}$: 0,33-0,70)	Non rapportée	1,04 ($IC_{95\,\%}$: 0,58-1,87)
	Chimiothérapie ± pembrolizumab	102	11,2 ($IC_{95\,\%}$: 8,8-16,8)	*p < 0,001*	Non rapportée	*p = 0,903*

** ITK bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

Quatre essais cliniques non comparatifs ont évalué des ITK anti-RET en 1re ligne de traitement. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 52.

LIBRETTO-001 est une étude pivot internationale et mono-bras de phase I/II dont l'objectif était d'évaluer la réponse tumorale et la tolérance du **selpercatinib** chez des patients présentant un cancer de stade avancé avec un réarrangement de RET. Elle a inclus un total de 316 patients avec un CBNPC, parmi lesquels 69 patients avaient reçu l'ITK en 1re ligne de traitement au *cut-off* le plus récent. Cet effectif naïf de traitement présentait un âge médian de 63,0 ans (bornes : 23-92), avec une majorité de sujets en bon état général (94,2 % de PS 0-1). La proportion de CBNPC de stade IV n'était pas précisée, tout comme le nombre de patients présentant des métastases cérébrales (106 patients sur l'ensemble de la population en ITT, sans précision sur leur répartition entre la cohorte naïve de traitement et la cohorte prétraitée). Tous les patients avaient fait l'objet d'un suivi d'au moins 6 mois après l'administration de la 1re dose. L'analyse d'efficacité a rapporté un taux de réponse objective de 84 % ($IC_{95\,\%}$: 73-92), avec un total de 6 patients en réponse complète. La durée de réponse médiane était de 20,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,0-NA) et le délai médian avant la réponse était de 1,8 mois (bornes : 0,7-10,8). La médiane de survie sans progression était de 22,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,8-NA), avec des taux de SSP à 12 mois et à 24 mois de 70,6 % ($IC_{95\,\%}$: 57,8-80,2) et 41,6 % ($IC_{95\,\%}$: 26,8-55,8). À l'issue d'un suivi médian de 25,2 mois, les résultats de survie globale étaient encore immatures et aucune médiane n'était rapportée. Les taux estimés de survie à 12 mois, 24 mois et 36 mois étaient respectivement de 92,7 % ($IC_{95\,\%}$: 83,3-96,9), de 69,3 % ($IC_{95\,\%}$: 55,2-79,7) et de 57,1 % ($IC_{95\,\%}$: 35,9-73,6). L'analyse de tolérance, menée sur une population totale de 796 patients ayant reçu au moins une dose de selpercatinib dans le cadre de l'essai, n'était ni spécifique aux patients naïfs de traitement, ni spécifique aux patients présentant un CBNPC (n = 356). Des effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement ont été rapportés chez 38,6 % des patients, les plus fréquents étant l'hypertension artérielle (13,2 %), l'augmentation des ALAT (9,0 %), l'augmentation des ASAT (6,3 %) et une prolongation de l'intervalle QT à l'ECG (3,4 %) [DRILON2023] **(NP3)**.

Le **selpercatinib** a également été évalué dans l'essai de phase II **LIBRETTO-321**, mené exclusivement en Chine, dont l'effectif de 8 patients naïfs de tout traitement systémique étaient insuffisant pour satisfaire aux critères d'inclusion dans cette synthèse des données (< 50 patients) [LU2022][160].

ARROW est un essai international, multi-cohortes, mono-bras, de phase I/II dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité sur la réponse tumorale du **pralsetinib** chez des patients présentant des tumeurs solides de stade avancé ou métastatique avec un réarrangement de RET. La population en ITT avec un CBNPC était composée de 233 patients, parmi lesquels 75 étaient naïfs de traitement systémique et ont reçu l'ITK en 1re ligne. Cet effectif présentait un âge médian de 63 ans (bornes : 30-87), un PS 0-1 (à l'exception d'un sujet avec un PS 2) et des métastases cérébrales dans 33 % des cas. La proportion de CBNPC de stade IV n'était pas précisée. Les patients inclus dans cette analyse ont tous reçu le pralsetinib à la posologie de la phase II à 400 mg, 1 fois par jour, jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable, d'une décision de l'investigateur ou d'un retrait du consentement. Dans cet effectif de patients traités en 1re ligne, à l'issue d'un suivi médian de 7,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,4-9,5), le taux de réponse objective était de 72 % ($IC_{95\,\%}$: 60-82) avec une durée médiane de réponse non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 9,0-NA). Le taux de contrôle de la maladie était de 91 % ($IC_{95\,\%}$: 82-96), avec 4 patients en réponse complète, 50 en réponse partielle et 5 avec une maladie stable. Le délai médian avant la réponse tumorale était de 1,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 0,9-6,1) et respectivement 84 % ($IC_{95\,\%}$: 73-95) et 54 % ($IC_{95\,\%}$: 34-74) des patients répondaient toujours au traitement à 6 et 12 mois après son initiation. À l'issue d'un suivi médian de 9,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,6-11,0), la médiane de survie sans progression était de 13,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,1-NA), avec des taux de SSP de 80 % ($IC_{95\,\%}$: 71-90) et de 53 % ($IC_{95\,\%}$: 38-68) à 6 mois et à 12 mois respectivement. À l'issue

[160] Lu S *et al.* Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: a phase II clinical trial (LIBRETTO-321). Ther Adv Med Oncol. 2022;14:1-13.

d'un suivi médian de 12,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,1-15,0), les résultats de survie globale étaient encore immatures, avec une médiane non atteinte et des taux de survie estimés de 92 % ($IC_{95\,\%}$: 85-98) et de 82 % ($IC_{95\,\%}$: 72-93) à 6 mois et à 12 mois. L'analyse de tolérance menée sur cet effectif a rapporté un taux de survenue de toxicités de tous grades liées au traitement de 93 %, les plus fréquemment rapportées étant une neutropénie (43 %), une leucopénie (39 %), une augmentation des ASAT (39 %), une augmentation des ALAT (32 %), une anémie (32 %) et une constipation (30 %). Le taux de survenue de toxicités de grades 3-4 était de 52 %, les plus fréquemment rapportées étant une neutropénie (18 %) et une hypertension artérielle (10 %). Les pneumopathies constituaient les effets indésirables liés au traitement les plus associés à un arrêt définitif du pralsetinib. Si la majorité des cas étaient de grades 1-2, 10 cas de grades 3-4 (7 et 3 patients respectivement pour les pneumonies et les pneumopathies) et un cas de grade 5 ayant conduit au décès d'un patient (pneumonie) ont été rapportés. [GRIESINGER2022] **(NP3)**.

Enfin, il est à noter que le **cabozantinib** a également été évalué dans un essai de phase II, dont l'effectif de 13 patients naïfs de tout traitement systémique étaient insuffisant pour satisfaire aux critères d'inclusion dans cette synthèse des données (< 50 patients)[161].

TABLEAU 52. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) dans les études non comparatives de phase I/II ayant évalué un ITK anti-RET en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement de RET.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Effectif	Nb de patients	ORR (%)	SSP médiane (mois)	Taux de SG à 12 mois (%)
LIBRETTO-001 [DRILON2023]	Selpercatinib*	Naïf de tout traitement systémique	69	84 ($IC_{95\,\%}$: 73-92)	22,0 ($IC_{95\,\%}$: 13,8-NA)	92,7 ($IC_{95\,\%}$: 83,3-96,9)
ARROW [GRIESINGER2022]	Pralsetinib	Naïf de tout traitement systémique	75	72 ($IC_{95\,\%}$: 60-82)	13,0 ($IC_{95\,\%}$: 9,1-NA)	82 ($IC_{95\,\%}$: 72-93)

** ITK bénéficiant d'une AMM en monothérapie à la date de validation de ce thésaurus.*

♦ Tous traitements de 1re ligne

Une étude rétrospective multicentrique chinoise a récemment cherché à évaluer et à comparer l'efficacité des traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique chez des patients présentant un réarrangement de RET. À cet effet, elle a identifié et inclus 86 patients d'un âge médian de 58 ans (PS non précisé), présentant majoritairement un CBNPC de type adénocarcinome (95,2 %). Des métastases cérébrales étaient rapportées chez 17,4 % des sujets. Seuls 38 patients avaient fait l'objet d'une évaluation du statut PD-L1, parmi lesquels 10 avaient une expression < 1 %, 18 avaient une expression 1-49 % et 10 avaient une expression ≥ 50 %. Les traitements de 1re ligne les plus administrés étaient des associations thérapeutiques (n = 57, dont 15 patients traités par chimiothérapie/immunothérapie, 38 traités par chimiothérapie/bevacizumab et 4 traités par chimiothérapie/immunothérapie/bevacizumab), suivis par des chimiothérapies (n = 15 ; protocoles non précisés) et des ITK anti-RET (n = 14 ; protocoles non précisés). Les médianes de survie sans progression étaient de 16,92 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,9-27,9) chez les patients traités par ITK anti-RET, de 8,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,5-11,0) chez les patients traités par une association (12,21 mois pour chimiothérapie/immunothérapie/bevacizumab, 8,74 mois pour chimiothérapie/bevacizumab et 7,89 mois pour chimiothérapie/immunothérapie) et de 5,55 mois ($IC_{95\,\%}$: 2,4-8,7) chez les patients traités par chimiothérapie (p < 0,001). Les taux de réponse objective et de contrôle de la maladie étaient respectivement de 71,4 % et 100 %, de 17,8 % et 94,6 % et de 6,7 % et 66,7 % pour chacun de ces schémas thérapeutiques [GE2024] **(NP4)**.

[161] Drilon A *et al*. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer : an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2016;17(12):1653-60.

♦ Populations particulières

- *PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES*

Aucune publication spécifiquement dédiée aux patients présentant des métastases cérébrales n'a été identifiée dans le traitement de 1re ligne des CBNPC métastatiques avec un réarrangement de RET.

Dans le cadre spécifique de cette population particulière, et à la demande du groupe de travail, les analyses en sous-groupes pré-spécifiées des essais cliniques ayant évalué les ITK anti-RET en monothérapie, dont les effectifs étaient initialement insuffisants pour être inclus dans la synthèse des données (< 50 patients), ont été ajoutées à cette partie.

L'essai de phase III **LIBRETTO-431**, qui a comparé le **selpercatinib** à l'association pembrolizumab/chimiothérapie sur un effectif de 212 patients, a inclus 43 sujets avec des métastases cérébrales asymptomatiques ou stables[162] (25 dans le bras expérimental et 18 dans le bras contrôle[163]). Initialement, la réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM ou TDM) au cours des évaluations de suivi n'était proposée que chez ces patients, mais un amendement du protocole de l'étude a permis d'étendre sa réalisation à l'ensemble de la population de l'étude. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée, le selpercatinib a montré une augmentation de la survie sans progression numériquement supérieure, mais non significative, par rapport à l'association pembrolizumab/chimiothérapie chez les patients avec métastases cérébrales, avec des médianes respectives de 11,24 mois *vs* 8,84 mois (IC non indiqués) (HR = 0,508 ; $IC_{95\,\%}$: 0,234-1,105). Le bénéfice en survie sans progression était significatif chez les patients sans métastases cérébrales, avec une médiane non atteinte *vs* 13,80 mois (IC non indiqués) (HR = 0,478 ; $IC_{95\,\%}$: 0,299-0,762) [ZHOU2023] **(NP2)**. Une analyse exploratoire pré-spécifiée a également été réalisée sur un effectif total de 192 patients, pour lesquels une imagerie cérébrale à l'inclusion et au moins une imagerie cérébrale de suivi étaient disponibles, et parmi lesquels 42 présentaient des métastases cérébrales. Dans ce sous-groupe, le selpercatinib a montré une amélioration non significative de la survie sans progression cérébrale par rapport à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, avec des taux respectifs de survie sans progression cérébrale à 12 mois de 63,9 % ($IC_{95\,\%}$: 38,5-81,1) *vs* 56,1 % ($IC_{95\,\%}$: 28,7-76,5) (HR = 0,74 ; $IC_{95\,\%}$: 0,28-1,97), et une réduction non significative du taux d'incidence de progressions cérébrales à 12 mois (HR = 0,61 ; $IC_{95\,\%}$: 0,19-1,92). Les taux de réponse objective intracrânienne étaient de 81,0 % ($IC_{95\,\%}$: 58,1-94,6) *vs* 57,1 % ($IC_{95\,\%}$: 34,0-78,2), avec des durées de réponse médianes non atteintes. Chez les patients sans métastases cérébrales à l'inclusion (n = 150), le selpercatinib a également montré une amélioration non significative de la survie sans progression cérébrale à 12 mois (HR = 0,46 ; $IC_{95\,\%}$: 0,18-1,18), mais était associé à une réduction significative du risque d'incidence de métastases cérébrales à 12 mois (HR = 0,17 ; $IC_{95\,\%}$: 0,04-0,69). Les résultats complets de cette analyse sont reportés dans le tableau 53 [PÉROL2024] **(NP2)**.

TABLEAU 53. Résultats de taux de réponse objective (ORR) cérébral et de survie sans progression (SSP) cérébrale dans l'étude LIBRETTO-432 [PÉROL2024] (NP2).

Schéma thérapeutique	n	ORR cérébral (%)	Taux d'incidence de progressions cérébrales à 12 mois (%)	Incidence cumulée de progressions cérébrales (HR)	SSP cérébrale médiane (mois)	Taux de SSP cérébrale à 12 mois (%)	SSP cérébrale (HR)
Patients avec des métastases cérébrales mesurables et non mesurables à l'inclusion							
Selpercatinib	21	81,0 ($IC_{95\,\%}$: 58,1-94,6)	25,7 ($IC_{95\,\%}$: 8,8-46,7)	0,61 ($IC_{95\,\%}$: 0,19-1,92)	NA ($IC_{95\,\%}$: 9,0-NA)	63,9 ($IC_{95\,\%}$: 38,5-81,1)	0,74 ($IC_{95\,\%}$: 0,28-1,97)
Chimiothérapie + pembrolizumab	21	57,1 ($IC_{95\,\%}$: 34,0-78,2)	33,3 ($IC_{95\,\%}$: 14,3-53,8)		14,6 ($IC_{95\,\%}$: 4,8-NA)	56,1 ($IC_{95\,\%}$: 28,7-76,5)	

[162] Les patients dont les métastases cérébrales avaient été prétraitées étaient éligibles si elles étaient neurologiquement stables depuis au moins 2 semaines.

[163] L'essai LIBRETTO-431 a été randomisé 1.6:1.

Patients sans métastases cérébrales à l'inclusion							
Selpercatinib	99	-	1,1 ($IC_{95\,\%}$: 0,1-5,2)	0,17 ($IC_{95\,\%}$: 0,04-0,69)	NA ($IC_{95\,\%}$: NA-NA)	91,8 ($IC_{95\,\%}$: 83,4-96,0)	0,46 ($IC_{95\,\%}$: 0,18-1,18)
Chimiothérapie + pembrolizumab	51	-	14,7 ($IC_{95\,\%}$: 5,7-27,6)		NA ($IC_{95\,\%}$: NA-NA)	74,7 ($IC_{95\,\%}$: 54,0-87,1)	

L'essai de phase I/II **ARROW**, qui a évalué le **pralsetinib**, présentait une cohorte de 75 patients naïfs de traitement systémique, parmi lesquels 25 sujets présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques. Le taux de réponse objective systémique, critère d'efficacité principal de l'étude, était de 68 % ($IC_{95\,\%}$: 47-85) chez les patients avec métastases cérébrales et de 74 % ($IC_{95\,\%}$: 60-85) chez les patients sans métastases cérébrales. Aucun résultat de survie sans progression, d'activité cérébrale ou de survie globale n'a été rapporté pour ces sous-groupes [GRIESINGER2022] **(NP3)**.

- *PATIENTS ÂGÉS*

Aucune étude spécifique aux traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec un réarrangement de RET chez des patients âgés n'a été retrouvée lors de l'élaboration de cette synthèse des données. Les données issues des essais cliniques présentent un *cut-off* à 65 ans non approprié pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque des thérapies étudiées dans cette population.

Le RCP d'AMM du **selpercatinib** précise qu'aucune adaptation de la posologie n'est requise en fonction de l'âge et que, dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en termes d'efficacité et en termes d'effets indésirables apparus pendant le traitement entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. Les données disponibles sont limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus. Parmi les patients traités par selpercatinib dans l'étude clinique **LIBRETTO-001**, 24,7 % avaient entre 65 et 74 ans, 8,6 % avaient entre 75 et 84 ans et 1,0 % avaient 85 ans ou plus. La fréquence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les patients ≥ 65-74 ans (58,0%), 75-84 ans (62,5%) et ≥ 85 ans (100,0%) que chez les patients < 65 ans (46,7%) et la fréquence des effets indésirables ayant conduit à un arrêt du selpercatinib a été plus élevée chez les patients ≥ 65-74 ans (10,1%), 75-84 ans (19,4%) et ≥ 85 ans (37,5%) que chez les patients < 65 ans (7,6%). Parmi les patients traités par selpercatinib dans l'étude clinique **LIBRETTO-431**, 26,6 % avaient entre 65 et 74 ans, 9,5 % avaient entre 75 et 84 ans et 1,3 % avaient 85 ans ou plus. La fréquence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les patients ≥ 65-74 ans (38,1 %), 75-84 ans (46,7 %), ≥ 85 ans (50,0 %), que chez les patients < 65 ans (31,3 %) et la fréquence des effets indésirables ayant conduit à un arrêt du selpercatinib a été plus élevée chez les patients âgés de ≥ 65-74 ans (14,3 %), 75-84 ans (20,0 %) que chez les patients âgés de < 65 ans (7,1 %). Aucun patient âgé de ≥ 85 ans n'a arrêté le selpercatinib en raison d'un effet indésirable[164].

Le groupe de travail rappelle que la Société Francophone d'Onco-Gériatrie (SoFOG) et la Société de Pneumologie de Langue française (SPLF)/le Groupe d'Oncologie de Langue française (GOLF) ont publié une revue systématique de la littérature associée à un référentiel sur les traitements par thérapie ciblée des patients âgés atteints de CBNPC avec addiction oncogénique[165]. Ce document est disponible sur le site de la SoFOG »[166].

- *PATIENTS AVEC UN PS ≥ 2*

Aucune publication spécifiquement dédiée aux patients présentant un PS ≥ 2 n'a été identifiée dans le traitement de 1re ligne des CBNPC métastatiques avec un réarrangement de RET.

[164] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) RETSEVMO®.

[165] Greillier L *et al.* Targeted Therapy for Older Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Guidelines from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG) and the French-Language Society of Pulmonology (SPLF)/French-Language Oncology Group (GOLF). Cancers. 2022;14(3):769.

[166] https://sofog.org/type-ressource/referentiels-sofog/

5.3. Conclusions de la littérature

RAPPELS

Les thérapies ciblées ayant une AMM et un remboursement en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de RET, indépendamment du partenaire de fusion, à la date de validation de cette expertise sont :

- **le selpercatinib.**

Les thérapies ciblées ne disposant pas d'une AMM en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de RET à la date de validation de cette expertise sont :

- **le pralsetinib.**

♦ Thérapies ciblées anti-RET en monothérapie

- Sur ce sujet, un essai randomisé de phase III a été retrouvé et a montré que le **selpercatinib** améliore significativement la survie sans progression par rapport à l'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed[167], avec une incidence légèrement augmentée d'effets indésirables de grades 3-4 et avec un profil de tolérance distinctif lié à l'inhibition de RET **(NP1)**. L'immaturité des données disponibles ne permet pas de conclure formellement sur le bénéfice du selpercatinib en survie globale.
- Deux essais non comparatifs de phase II ont été identifiés et ont montré que :
  - Le **selpercatinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 84 %, durée de réponse médiane de 20,2 mois), avec une survie sans progression médiane de 22,0 mois et un taux de survie sans progression à 12 mois de 70,6 %. La médiane de survie globale n'était pas atteinte (taux de survie globale estimé à 36 mois : 57,1 %). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 38,6 % **(NP3)**.
  - Le **pralsetinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 72 %, durée de réponse médiane non atteinte), avec une survie sans progression médiane de 13 mois et un taux de survie sans progression à 12 mois de 53 %. Le taux de survenue d'effets indésirables de grades 3-4 liés au traitement est de 52 % **(NP3)**.

♦ Populations particulières

- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure formellement sur le ratio bénéfice-risque des ITK anti-RET chez les patients présentant des métastases cérébrales, les patients âgés et les patients présentant un PS ≥ 2 avec un réarrangement de RET.

[167] Dans l'essai LIBRETTO-431 : médianes de SSP : 24,8 mois *vs* 11,2 mois, HR = 0,46, p < 0,001.

5.4. Recommandations

LÉGENDE

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

RAPPELS

- Le groupe de travail rappelle que les interactions médicamenteuses associées aux ITK doivent être identifiées, avec une vigilance particulière chez les sujets âgés ou avec des comédications[168]. Une conciliation des traitements médicamenteux est à proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1re ligne, si le processus est mis en place dans l'établissement de santé.
- Le groupe de travail rappelle que la participation des patients à des essais cliniques dédiés doit être encouragée.
- Le groupe de travail rappelle l'importance de la décision médicale partagée avec le patient dans le choix de la stratégie thérapeutique.

TRAITEMENT DE 1RE LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RÉARRANGEMENT DE RET

- Le selpercatinib est recommandé en 1re intention (Grade A).

[168] Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule et dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Références bibliographiques

[DRILON2023] Drilon A *et al.* Selpercatinib in Patients With RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023;41:385-94.

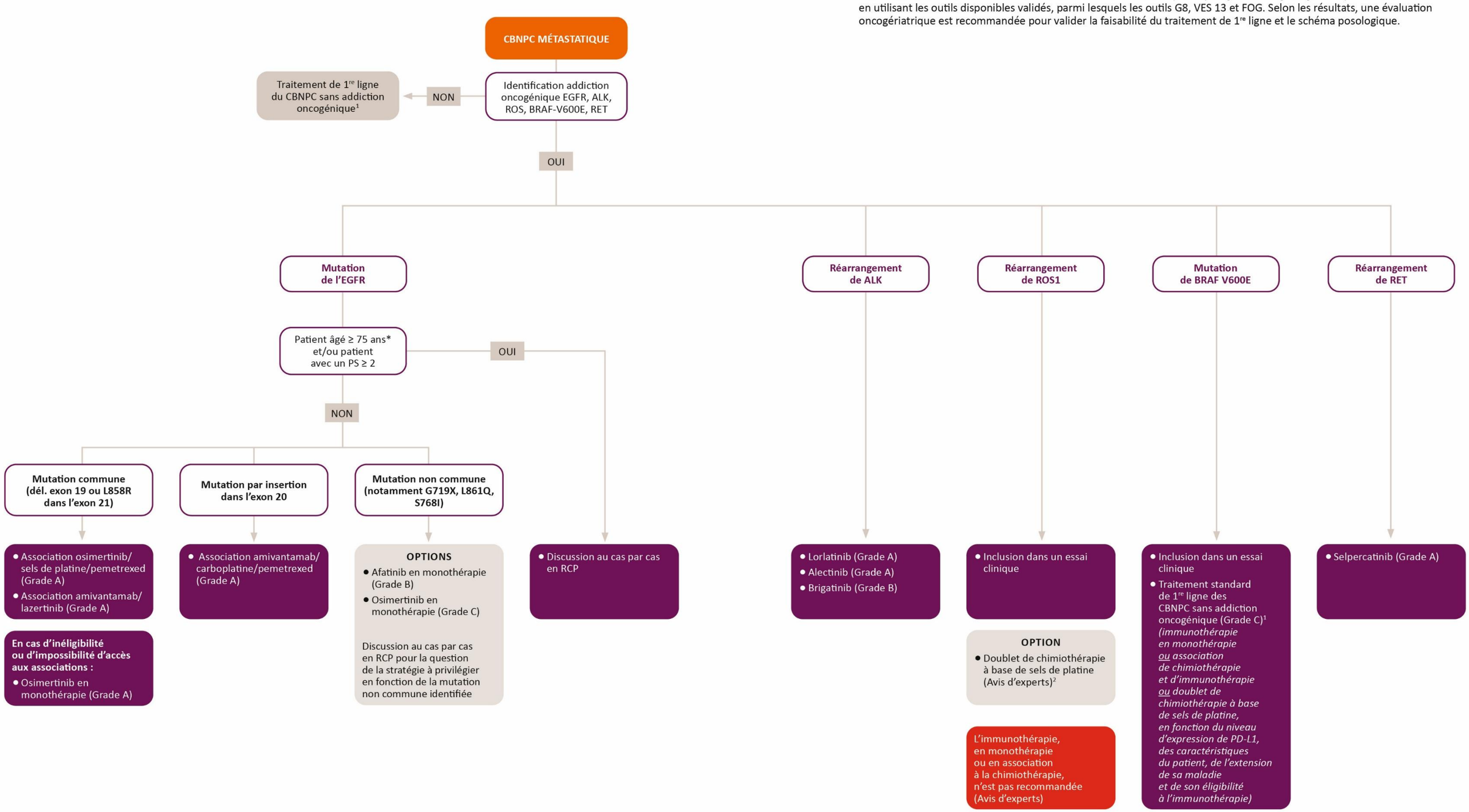
[GE2024] Ge Y *et al.* Efficacy of first-line treatment options beyond RET-TKIs in advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer: A multi-center real-world study. Cancer Med. 2024;13(2):e6960.

[GRIESINGER2022] Griesinger F *et al.* Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion–positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. Annal Oncol. 2022;33(11):1168-78.

[PÉROL2024] Pérol M *et al*. CNS Protective Effect of Selpercatinib in First-Line RET Fusion-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2024;42:2500-5.

[ZHOU2023] Zhou C *et al.* First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion–Positive NSCLC. N Engl J Med. 2023;389 :1839-50.

ARBRE DE DÉCISION. TRAITEMENTS DE 1re LIGNE DES CBNPC AU STADE MÉTASTATIQUE, AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE



Légendes

1. Institut national du cancer. Traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique. Collection « Recommandations et référentiels ». Décembre 2024.
2. Institut national du cancer. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

* Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. Selon les résultats, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1re ligne et le schéma posologique.

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie le coordinateur scientifique, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentants de patients et proches pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET RELECTEURS

Composition du groupe de travail

Pr GREILLIER Laurent, pneumologue, AP-HM - Hôpital Nord, Marseille (coordinateur scientifique SPLF-GOLF)

Pr ALIFANO Marco, chirurgien thoracique, AP-HP - Hôpital Cochin, Paris

Dr AUCLIN Édouard, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Pr AULIAC Jean-Bernard, pneumologue, Centre Hospitalier Intercommunal (CHI) de Créteil

Dr AZOUZA Wakil, pharmacien hospitalier, Hôpital Privé Arnault Tzanck, Mougins

Dr BASSE Clémence, oncologue médicale, Institut Curie, Paris

Pr BLONS Hélène, biologiste, AP-HP - Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

Dr CORMIER Nicolas, pharmacien hospitalier, Hôtel Dieu, CHU de Nantes

Pr COUDERC Anne-Laure, gériatre, AP-HM - Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Dr DECROISETTE Chantal, pneumologue, Centre Léon Bérard, Lyon

Pr GIRARD Nicolas, pneumologue, Institut Curie, Paris

Dr LAVAUD Pernelle, oncologue médicale, Gustave Roussy, Villejuif

Pr MASCAUX Céline, oncologue médicale, Hôpital Civil, CHU de Strasbourg

Dr MERLE Patrick, pneumologue, Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand

Dr PARISI Claudia, oncologue médicale, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Dr PONS-TOSTIVINT Elvire, oncologue médicale, Hôpital Nord Laennec, Nantes

Dr POUYPOUDAT Claudia, oncologue radiothérapeute, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Pr THUREAU Sébastien, oncologue radiothérapeute, Centre Henri Becquerel, Rouen

Pr VENISSAC Nicolas, chirurgien thoracique, Institut Cœur-Poumon, CHU de Lille

Coordination du projet par l'Institut national du cancer

MATHIE Morgane, cheffe de projets au département Bonnes Pratiques

DUPERRAY Marianne, directrice de la direction des Recommandations et du Médicament

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

Relecture nationale

Sur 124 relecteurs, 3 ont souhaité ne pas être cités.

Dr ABBAR Baptiste, oncologue médical, AP-HP - Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris

Dr ALDEA Mihaela, oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif

Dr AMRANE Karim, oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif

Dr ANCEL Julien, pneumologue, CHU de Reims - Hôpital Christian Cabrol, Reims

Dr ANNE Valentine, chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, Hôpital Robert Schuman, Metz

Dr AUDIGIER-VALETTE Clarisse, pneumologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Dr BARBIER Pauline, pharmacien hospitalier, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy

Mme BARBU Céline, IPA en oncologie, Résilience, Bordeaux

Dr BELHADJ Sara, pharmacien hospitalier, GHI Le Raincy-Montfermeil, Montfermeil

Dr BENHABIB Wassila, oncologue radiothérapeute, CHI de Créteil, Créteil

Dr BENZAQUEN Jonathan, pneumologue, CHU de Nice - Hôpital Pasteur, Nice

Dr BOUBAYA Ahmed, pneumologue, CHR Metz-Thionville - Hôpital Mercy, Ars-Laquenexy

Pr BYLICKI Olivier, pneumologue, Hôpital National d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Toulon

Dr CAFFIN Anne-Gaëlle, pharmacien hospitalier, HCL - Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite

Dr CARAMELLA Caroline, radiologue, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson

Dr CARMIER Delphine, pneumologue, CHU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours

Dr CASSE Jean-Matthieu, anatomocytopathologiste, Cabinet de Pathologie CYPATH, Metz

Pr CAZES Aurélie, anatomocytopathologiste, AP-HP - Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Dr CHABERT Alice, biologiste médical, Laboratoire INOVIE (Labosud-Imagenome), Montpellier

Pr CHASSAGNON Guillaume, radiologue, AP-HP - Hôpital Cochin-Port-Royal, Paris

M. CHENE Ludovic, IDE de coordination, AP-HP - Hôpital Tenon, Paris

Pr CHOUAID Christos, pneumologue, CHI de Créteil, Créteil

Dr CLÉMENT-DUCHÊNE Christelle, pneumologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr CORRE Romain, pneumologue, CH de Cornouaille, Quimper

Dr COUSIN Sophie, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr CUDENNEC Tristan, gériatre, AP-HP - Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt

Dr DANSIN Éric, pneumologue, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr DAYEN Charles, pneumologue, CH de Saint-Quentin, Saint Quentin & Clinique de l'Europe, Amiens

Dr DEBIEUVRE Didier, pneumologue, GHR Mulhouse et Sud-Alsace - Hôpital Emile Muller, Mulhouse

De CHABOT Gonzague, pneumologue, CH Bretagne-Atlantique, Vannes

Dr DESCOURT Renaud, pneumologue, CHU de Brest - Site Hôpital de la Cavale Blanche, Brest

Dr DESHAYES Simon, pneumologue, CHU Caen Normandie - Hôpital Côte de Nacre, Caen

Dr DEWOLF Maxime, pneumologue, CHU de Reims - Hôpital Maison Blanche, Reims

Dr DORY Anne, pharmacien hospitalier, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Dr DOURMANE Samir, pneumologue, Groupe Hospitalier Sud Île-de-France, Melun

Dr DUJON Cécile, pneumologue, CH de Versailles - Hôpital André Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt

Mme DUMONT Angélique, IPA en oncologie, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, Rouen

Dr DUMONT Patrick, pneumologue, CH de Chauny, Chauny

Mme FAURE Nadine, cadre de santé, Hôpitaux Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône

Dr FERRARI Victoria, oncologue médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Dr FILLATRE Rémi, médecin généraliste, CHU de Clermont-Ferrand - Site Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand

Pr FOREST Fabien, anatomocytopathologiste, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Saint-Priest-en-Jarez

Dr FOUCHER Pascal, pneumologue, CHU de Dijon - Hôpital François Mitterrand, Dijon

Dr GILLE Romane, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon

Pr GIRAUD Philippe, oncologue radiothérapeute, AP-HP - Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Pr GIROUX LEPRIEUR Étienne, pneumologue, AP-HP - Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt

Dr GODBERT Benoît, pneumologue, Institut Godinot, Reims

Mme GONÇALVES ARAUJO Joana, patient(e) ou proche, Paris

Mme HANEEFA Abida, IPA en oncologie, AP-HP - Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Pr HARLÉ Alexandre, pharmacien biologiste, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy

Mme HENRY Miriam, IDE de coordination, CHU Grenoble Alpes - Site Nord (La Tronche), Grenoble

Dr HURET Benjamin, pneumologue, Hôpital Privé La Louvière, Lille

Dr JELLI Blandine, pneumologue, Hôpital Universitaire de Bruxelles - Hôpital Erasme, Bruxelles

Pr JOUGON Jacques, chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, CHU de Martinique, Fort-de-France

Dr KIMBIDIMA Reine, pharmacien hospitalier, HCL - Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite

Dr LABROSSE Hélène, pharmacien hospitalier, Centre Léon-Bérard, Lyon

Dr LAGRANGE Aurélie, oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Dr LAMOUR Corinne, pneumologue, CHU de Poitiers - Site La Milétrie, Poitiers

Dr LAURENS Éléonore, pneumologue, CHU de Dijon - Hôpital Le Bocage, Dijon

Dr LE GUEN Yannick, pneumologue, CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes

Dr LE TREUT Jacques, pneumologue, Hôpital Européen, Marseille

Dr LEGENDRE Charlotte, pneumologue, GHH - Hôpital Jacques Monod, Le Havre

Dr LEITE FERRERA Dimitri, pneumologue, CHU Caen Normandie - Hôpital Côte de Nacre, Caen

Dr LELEU Olivier, pneumologue, CH d'Abbeville, Abbeville

Dr LEMOINE Amélie, oncologue médical, Institut Godinot, Reims

Dr LENA Hervé, pneumologue, CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes

Dr LERICHE Pauline, pneumologue, CHI Compiègne Noyon, Compiègne

Dr LESAUVAGE François, pharmacien hospitalier, Hôpitaux Champagne Sud - CH de Troyes, Troyes

Dr LETHROSNE Claire, pneumologue, CH de la Côte Basque, Bayonne

Dr LOZACH-BRUGIRARD Marion, oncologue médical, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes

Dr LUCIA François, oncologue radiothérapeute, CHU de Brest - Hôpital Morvan, Brest

Dr LUZI Stéphanie, radiologue, CHU de Rennes - Site Pontchaillou, Rennes

Pr MANSUET-LUPO Audrey, anatomocytopathologiste, AP-HP - Hôpital Cochin-Port-Royal, Paris

Dr MENIAI MERZOUKI Fatima, oncologue radiothérapeute, CH Simone Veil de Beauvais, Beauvais

Dr MOGENET Alice, pneumologue, AP-HM - Hôpital Nord, Marseille

Dr MOURAIRE Anne, anatomocytopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr NAKAD Assaad, pneumologue, CH de Bar-le-Duc Fains-Véel, Bar-le-Duc & CHU de Nancy, Nancy

Dr NARJOUX Grégoire, oncologue médical, Centre ICONE, Bezannes

Mme NICOLAS Céline, IDE de coordination, Institut Régional Fédératif du Cancer de Franche-Comté, Besançon

Pr OLLAND Anne, chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Dr OULKHOUIR Youssef, pneumologue, CHU d'Angers, Angers

Dr PAMART Guillaume, pneumologue, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Dr PARENT Damien, pharmacien hospitalier, Institut Godinot, Reims

Dr PATOIR Arnaud, chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, Hôpital Privé de la Loire, Saint-Etienne

Dr PAVAUT Geoffrey, pneumologue, Clinique Teissier, Valenciennes

Pr PAYEN Léa, biologiste médical, HCL, Lyon

Dr PEREZ Maxime, pharmacien hospitalier, CHU de Lille, Lille

Dr PIERRET Thomas, pneumologue, HCL - Hôpital Louis Pradel, Bron

Pr PITON Nicolas, anatomocytopathologiste, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, Rouen

Dr PLUVY Johan, pneumologue, AP-HM - Hôpital Nord, Marseille

Dr POPOVICI Cornel, biologiste médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr PRADERA Mickaël, pharmacien hospitalier, Polyclinique de Limoges, Limoges

Pr QUANTIN Xavier, pneumologue, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr RAIMBOURG Judith, oncologue médical, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Dr RANCHON Florence, pharmacien hospitalier, HCL - Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite

Dr RANNOU Marianne, pharmacien hospitalier, CH de Valence, Valence

Dr RAYMOND Stéphane, pneumologue, Hôpital Robert Shuman, Metz

Dr REMON-MASIP Jordi, oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif

Dr ROBALO Mickaël, anatomocytopathologiste, Hôpitaux La Rochelle Ré Aunis, La Rochelle

Dr ROUSSEAU Guillaume, pneumologue, Clinique de la Louvière, Lille

Dr ROUSSEL Lucile, pneumologue, Hôpital Robert Shuman, Metz

Dr SABATINI Marielle, pneumologue, CH de la Côte Basque, Bayonne

Dr SCHNEIDER Sophie, pneumologue, CH de la Côte Basque, Bayonne

Dr SCHOTT Roland, oncologue médical, Institut Strauss, Strasbourg

Dr SOUBEYRAN Isabelle, anatomocytopathologiste, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr SOUSSI Ghassen, pneumologue, Hôpital Forcilles - Fondation Cognacq-Jay, Férolles-Attilly

Dr SPAETH Dominique, oncologue médical, Cabinet médical libéral, Nancy

Dr STACH Bruno, pneumologue, Cabinet médical libéral, Valenciennes

M. STEPHAN Gurvan, IDE, CH de Morlaix, Morlaix

Dr STOFFAËS Louis, pneumologue, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr SULTANA Hugues, pneumologue, CHU de Besançon - Hôpital Jean-Minjoz, Besançon

Dr TERRISSE Safae, oncologue médical, AP-HP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr THEOU-ANTON Nathalie, biologiste médical, AP-HP - Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Dr THEPAULT Fanny, pneumologue, CH de Saint-Malo - Site Broussais, Saint-Malo

Dr TIERCIN Marie, pneumologue, CH de Saint-Malo - Site Broussais, Saint-Malo

Pr TOFFART Anne-Claire, pneumologue, CHU Grenoble Alpes - Site Nord (La Tronche), Grenoble

Pr TREDANIEL Jean, oncologue médical, Hôpital Saint-Joseph, Paris

Dr TREFFEL Gautier, pneumologue, CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr WANKPO N'Détodji Bill Baron, interniste, CH de l'Ouest Guyanais Franck Joly, Saint Laurent du Maroni

Dr WOZNY Anne-Sophie, biologiste médical, HCL - Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite

Dr YAYE Ahmed Taleb, oncologue médical, CHI Nord Ardennes, Charleville-Mézieres

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Sur 213 professionnels de santé et représentants de patients ou proches sollicités, 124 ont répondu – soit un taux de réponse de 58 %.

La répartition par spécialité des professionnels de santé ayant répondu au questionnaire (123 relecteurs au total) est présentée dans le tableau ci-dessous.

	Effectif	% Obs
Pneumologue	55	44,7 %
Oncologue médical	18	14,6 %
Pharmacien hospitalier	12	9,8 %
Anatomocytopathologiste	8	6,5 %
Biologiste médical	5	4,1 %
Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire	4	3,3 %
Oncologue radiothérapeute	4	3,3 %
Radiologue	4	3,3 %
IPA en oncologie	4	3,3 %
IDE de coordination	3	2,4 %
Gériatre	1	0,8 %
Interniste	1	0,8 %
Médecin généraliste	1	0,8 %
Pharmacien biologiste	1	0,8 %
IDE	1	0,8 %
Cadre de santé	1	0,8 %
TOTAL	**123**	**100,0%**

À la question « **Le document apporte-t-il des informations utiles aux professionnels de santé ?** », il y a eu 92,4 % d'accord fort des relecteurs (réponses avec une cotation comprise entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,6 sur une échelle de 1 à 9 (sur 119 réponses).

À la question « **La présentation et la rédaction de ce document sont-elles claires et sans ambiguïté ?** », il y a eu 90,8 % d'accord fort des relecteurs – réponse moyenne de 8,4 sur une échelle de 1 à 9 (sur 119 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du thésaurus, transmis aux relecteurs pour évaluation.

Les questions posées pour l'évaluation des **conclusions** pour chaque sous-sujet ont été les suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N)
- + Commentaires et justifications argumentées (zone de texte libre)

Les questions posées pour l'évaluation des **recommandations** pour chaque sous-sujet ont été les suivantes :

- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (Cotation de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) + Ne sait pas)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (O/N)
- + Commentaires et justifications argumentées (zone de texte libre)

La question posée pour l'évaluation de l'**arbre de décision de l'expertise** a été la suivante :

- L'arbre de décision proposé vous paraît-il clair ? (Cotation de 1 à 9 + Ne sait pas)
- + Commentaires et justifications argumentées (zone de texte libre)

Les réponses des relecteurs sur l'accord avec les conclusions de la littérature, les recommandations et leur applicabilité pour chaque sous-sujet sont synthétisées dans les tableaux ci-dessous.

CHAPITRE 1 : TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE L'EGFR

		Accord sur argumentaire et conclusions **(% Oui)**	Accord avec les recommandations **(moyenne)** (% des notes > 6)	Applicabilité des recommandations **(% Oui)**
C1-1	Patients avec une mutation commune de l'EGFR (dél. exon 19 et L858R dans l'exon 21)	94,3 %	8,5 (86,2 %)	82,1 %
C1-2	Patients avec une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20	96,7 %	8,6 (89,4 %)	90,2 %
C1-3	Patients avec une autre mutation non commune de l'EGFR	95,1 %	8,4 (87,7 %)	91,8 %
C1-4	Patients âgés ou avec un PS ≥ 2 avec une mutation de l'EGFR	/[169]	8,5 (89,3 %)	89,3 %

CHAPITRE 2 : TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ALK

		Accord sur argumentaire et conclusions **(% Oui)**	Accord avec les recommandations **(moyenne)** (% des notes > 6)	Applicabilité des recommandations **(% Oui)**
C2	Patients avec un réarrangement de ALK	95,0 %	/[170]	/[170]
C2-1	Patients avec un réarrangement de ALK	/	8,3 (84,17 %)	90,8 %

[169] Les conclusions de la littérature sur les patients âgés ou avec un PS ≥ 2 avec une mutation de l'EGFR étaient présentées pour chaque sous-partie du Chapitre 1 (EGFR).

[170] Les recommandations pour le Chapitre 2 (ALK) ont été divisées pour être évaluées de manière séparée.

C2-2	Patients avec un réarrangement de ALK et des métastases cérébrales	/	8,3 (85,0 %)	90,8 %

CHAPITRE 3 : TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ROS1

		Accord sur argumentaire et conclusions **(% Oui)**	Accord avec les recommandations **(moyenne)** (% des notes > 6)	Applicabilité des recommandations **(% Oui)**
C3	Patients avec un réarrangement de ROS1	93,3 %	7,8 (78,3 %)	79,2 %

CHAPITRE 4 : TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE BRAF V600E

		Accord sur argumentaire et conclusions **(% Oui)**	Accord avec les recommandations **(moyenne)** (% des notes > 6)	Applicabilité des recommandations **(% Oui)**
C4	Patients avec une mutation de BRAF V600E	98,3 %	8,2 (77,5 %)	87,5 %

CHAPITRE 5 : TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE RET

		Accord sur argumentaire et conclusions **(% Oui)**	Accord avec les recommandations **(moyenne)** (% des notes > 6)	Applicabilité des recommandations **(% Oui)**
C5	Patients avec un réarrangement de RET	97,5 %	8,8 (90,0 %)	86,7 %

ARBRE DE DÉCISION DE L'EXPERTISE

		Accord sur arbre de décision **(moyenne)** (% des notes > 6)
A1	Traitements de 1re ligne du CBNPC au stade métastatique, avec addiction oncogénique	8,4 (94,2 %)

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM, 9e édition

Classification TNM, 9e édition (2024) :

T-TUMEUR PRIMITIVE		
TX	Tumeur dont la présence ne peut être affirmée, ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou dans le liquide de lavage bronchique sans que la lésion elle-même soit visible par imagerie ou bronchoscopie.	
T0	Pas de signe de tumeur primitive.	
Tis	Carcinome *in situ.*	
T1	**Tumeur ≤ 3 cm** dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans signe endoscopique d'infiltration en amont de la bronche lobaire (*ie* : pas dans la bronche principale).	
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement invasif.
	T1a	Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.
	T1b	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
	T1c	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension.
T2	**Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm** dans sa plus grande dimension OU tumeur présentant au moins une des caractéristiques suivantes : envahissement de la bronche principale quelle que soit la distance par rapport à la carène, mais sans atteinte de la carène ; envahissement de la plèvre viscérale ; association à un syndrome d'atélectasie ou à une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilaire impliquant une partie du poumon ou le poumon entier.	
	T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension.
	T2b	Tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
T3	**Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm** dans sa plus grande dimension OU tumeur avec extension directe aux structures adjacentes telles que la plèvre pariétale, la paroi thoracique (y compris les tumeurs de l'apex), le nerf phrénique, le péricarde pariétal OU tumeur associée à un ou plusieurs nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans le même lobe.	
T4	**Tumeur > 7 cm** dans sa plus grande dimension OU tumeur envahissant au moins l'un des sites suivants : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène OU tumeur associée à un ou plusieurs nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un autre lobe du poumon.	

N-ADÉNOPATHIES RÉGIONALES		
NX	Absence des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux.	
N0	Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux.	
N1	Signes d'envahissement des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux et des ganglions intrapulmonaires y compris par une extension directe de la tumeur primitive.	
N2	Signes d'envahissement de ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaires.	
	N2a	**Envahissement d'une seule station N2.**
	N2b	**Envahissement de multiples stations N2.**
N3	Signes d'envahissement des ganglions médiastinaux, hilaires controlatéraux, des ganglions scaléniques homolatéraux ou controlatéraux ou sus-claviculaires.	

M-MÉTASTASES A DISTANCE			
M0	Pas de signe de métastase à distance.		
M1	Présence de métastase(s) à distance.		
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral ; présence de nodules tumoraux pleuraux ou péricardiques ; ou pleurésie ou épanchement péricardique malins.	
	M1b	Métastase unique dans un seul organe extra-thoracique.	
	M1c	Métastases multiples dans un seul ou plusieurs organes extra-thoraciques.	
		M1c1	**Métastases extra-thoraciques multiples dans un seul système d'organes.**
		M1c2	**Métastases extra-thoraciques multiples dans plusieurs systèmes d'organes.**

Les changements effectués par rapport à la 8e édition sont indiqués en souligné et gras.

Classification par stades (2024) :

Carcinome occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA-1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stade IA-2	T1b	N0	M0
Stade IA-3	T1c	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	**T1a-c**	**N1**	**M0**
	T2b	N0	M0
Stade IIB	**T1a-c**	**N2a**	**M0**
	T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	**T1a-c**	**N2b**	**M0**
	T2a-b	**N2a**	**M0**
	T3	N1	M0
	T3	**N2a**	**M0**
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stade IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	**N2b**	**M0**
	T2a-b	N3	M0
	T3	**N2b**	**M0**
	T4	**N2a-b**	**M0**

Stade IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stade IVA	N'importe quel T	N'importe quel N	M1a
	N'importe quel T	N'importe quel N	M1b
Stade IVB	N'importe quel T	N'importe quel N	M1c1-2

Les changements effectués par rapport à la 8e édition sont indiqués en souligné et gras.

Annexe 2 : Échelle d'indice de performance ECOG[171]

0	Patient pleinement actif, capable d'effectuer sans restriction l'ensemble de ses activités précédant la maladie.
1	Patient restreint dans les activités physiques soutenues, mais ambulatoire et capable d'effectuer des activités modérées ou sédentaires (par ex : travaux ménagers ou tâches administratives).
2	Patient incapable d'effectuer des activités d'ordre professionnel, mais ambulatoire et capable de réaliser ses soins personnels. Debout plus de 50 % de la journée.
3	Patient capable de réaliser ses soins personnels de manière limitée. Alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée.
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant assurer ses soins personnels. Complètement alité ou confiné au fauteuil.
5	Patient décédé.

[171] Oken MM *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-655.

TRAITEMENTS DE 1RE LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE (DÉCEMBRE 2024)

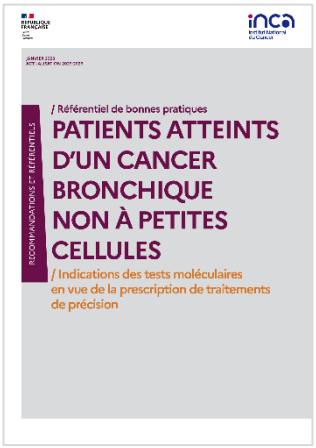
Ces recommandations de bonnes pratiques concernent les patients adultes présentant un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique, sans addiction oncogénique et non prétraités par un traitement systémique.

Elles sont destinées aux professionnels de santé qui prescrivent et/ou réalisent les traitements et aux professionnels impliqués dans le parcours de soins de ces patients, notamment les pneumo-oncologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes et biologistes.

Ces recommandations sont disponibles sur **cancer.fr** sous la forme :

- d'un thésaurus qui détaille l'intégralité des éléments de l'expertise ;
- d'une synthèse qui reprend les conduites à tenir cliniques et les arbres de décision issus de l'expertise.

INDICATIONS DES TESTS MOLÉCULAIRES EN VUE DE LA PRESCRIPTION DE TRAITEMENTS DE PRÉCISION (ACTUALISATION 2025-2026)



Ce référentiel de bonnes pratiques présente la stratégie de tests à mettre en place chez les patients atteints de CBNPC pour une stratégie de soins optimale à tous les stades de la maladie.

Il est destiné à tous les prescripteurs de tests moléculaires pour guider le choix des tests à réaliser pour leurs patients (oncologue, pneumologue ou autre clinicien) et aux praticiens qui réalisent ces tests (anatomopathologistes et biologistes).

Ce référentiel est disponible sur **cancer.fr** sous la forme :

- d'un référentiel détaillant l'argumentaire et les conclusions du groupe d'experts ;
- d'une synthèse des conclusions du groupe d'experts.

La Haute Autorité de santé a également publié le 16 octobre 2025 le rapport d'évaluation **« Séquençage haut débit d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon. Recherche des altérations moléculaires somatiques »**[172]**.**

[172] Document disponible sur : www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-10/dir2/sequencage_haut_debit_cible_dun_panel_de_genes_sur_adn_tumoral_circulant_dans_la_prise_en_charge_therapeutique_du_cancer_du_.pdf

TRAITEMENTS DE 1RE LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE
AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET)

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés – Siren 185 512 777
Conception : INCa
Réalisation : Agence DESK
ISBN : 978-2-38559-196-0
ISBN net : 978-2-38559-197-7

DÉPÔT LÉGAL MAI 2026

RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Institut National du Cancer

Pour plus d'informations
cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

THCBNPCADDIC26

cancer.fr