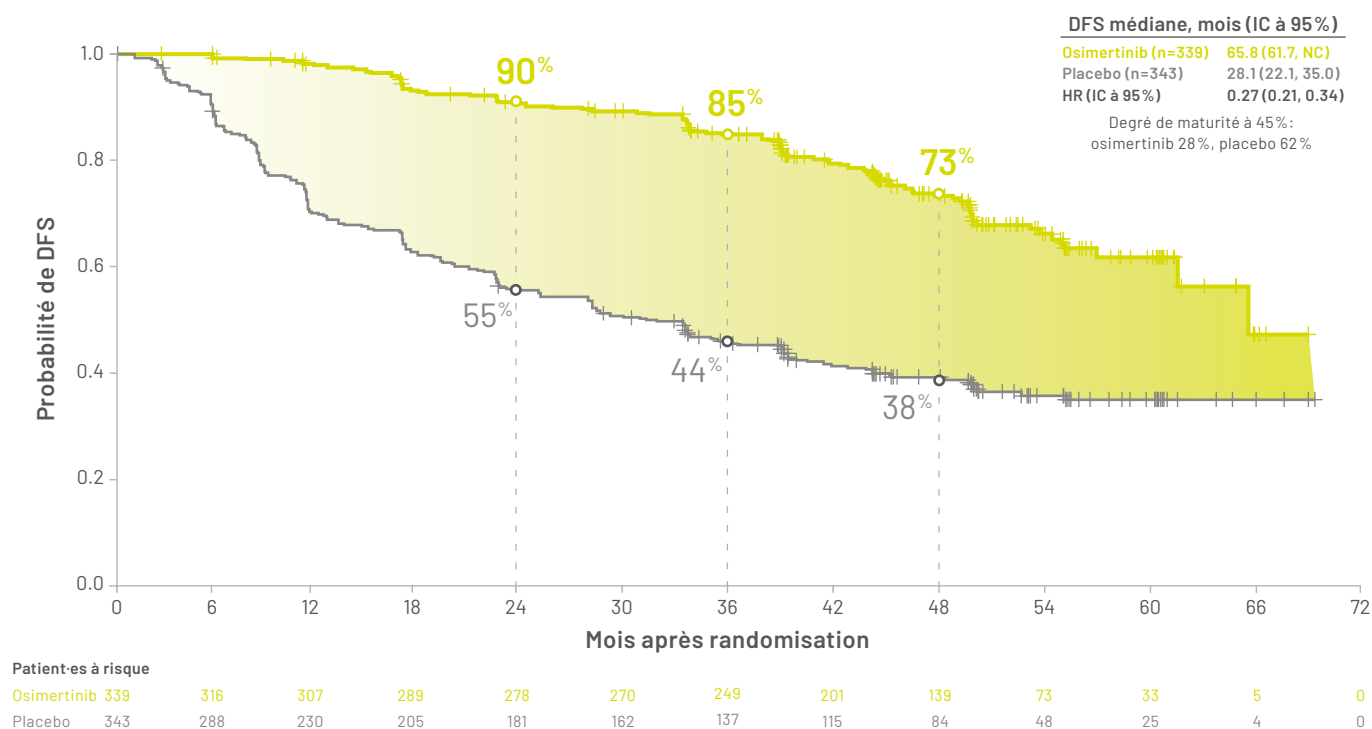


L'osimertinib (TAGRISSO®) dans le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avec mutation EGFR après résection complète de la tumeur<sup>1</sup>

## Actualisation de l'étude ADAURA de l'ESMO 2022, commentée par deux oncologues suisses<sup>2</sup>

L'étude de phase III ADAURA a conduit à l'approbation de l'osimertinib (TAGRISSO®) en janvier 2021 pour le traitement adjuvant des cancers du poumon non à petites cellules (NSCLC), non épidermoïdes, avec mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFRm), après résection complète de la tumeur.<sup>1-3</sup> Les données actualisées de deux années de suivi supplémentaires ont été présentées à l'ESMO 2022.<sup>2</sup> Le **Prof. Schmid** et le **Dr Wannesson, PD**, discutent de cette mise à jour de l'étude ADAURA dans le contexte de la pratique clinique quotidienne.

### Survie sans maladie (DFS) dans la population totale (IB-IIIa)<sup>2</sup>



DFS: disease-free survival (survie sans maladie), HR: hazard ratio (rapport de risque), IC: intervalle de confiance, NC: non calculable

	Stade IB	Stade II	Stade IIIA
<b>DFS à 4 ans, (IC à 95 %)</b>			
<b>Osimertinib</b>	80 (69, 87)	75 (65, 83)	66 (55, 75)
<b>Placebo</b>	60 (49, 69)	43 (34, 52)	16 (10, 24)
<b>HR total (IC à 95 %)</b>	0.44 (0.25, 0.76)	0.33 (0.21, 0.50)	0.22 (0.15, 0.31)

**Tableau 1: Survie sans maladie (DFS) en fonction du stade (AJCC / UICC 8<sup>e</sup> édition<sup>5</sup>)<sup>2</sup>**

AJCC: American Joint Committee on Cancer, DFS: disease free survival (survie sans maladie), HR: hazard ratio (rapport de risque), IC: intervalle de confiance, UICC: Union for International Cancer Control



**Prof. Dr méd. Mathias Schmid,**  
médecin-chef en oncologie médicale et hématologie,  
Hôpital de Zurich (Triemli et Waid)

**PD Dr méd. Luciano Wannesson,**  
directeur adjoint de la Clinique d'oncologie à l'Institut  
d'oncologie du Suisse méridionale (EOC)

## Que signifient les nouvelles données au long cours d'ADAURA pour vos patient-es ayant un NSCLC avec mutation d'EGFR, après la résection complète de leur tumeur?

**Dr Wannesson:** L'analyse primaire des données d'ADAURA, en 2020, a apporté la preuve d'une réduction considérable (83 %) du risque de récurrence de la maladie ou de décès.<sup>3</sup> Il me semble que ces données ont déjà incité de nombreux médecins à utiliser l'osimertinib comme standard pour le traitement adjuvant. Les données actualisées d'ADAURA confirment l'énorme intérêt de l'osimertinib comme traitement standard de ce groupe de patients. Au stade II/IIIa, le risque de réapparition de la maladie et de décès a diminué de 77 %.<sup>2</sup> Au stade III, en particulier, près de 70 % des patient-es n'avaient pas de signes de la maladie après quatre ans, contre moins de 20 % dans le groupe placebo.<sup>a</sup> En outre, une différence d'environ 10 % a été observée entre les groupes placebo et osimertinib en ce qui concerne la probabilité de rechute au niveau du système nerveux central.<sup>2</sup> Or les métastases cérébrales sont lourdes de conséquences pour les patientes et patients car elles ont un impact énorme sur leur qualité de vie.<sup>4</sup>

**Prof. Schmid:** Je me réjouis de voir que l'actualisation à 36 mois confirme les données à 24 mois (de 2020\*).<sup>2,3</sup> La stratégie thérapeutique adaptée pour le groupe de patients affecté est validée et cela a facilité les pourparlers avec les caisses d'assurance-maladie. Toutefois, il nous faut encore déterminer si la durée du traitement devrait être encore allongée.<sup>b</sup>

**Les données actualisées d'ADAURA vont-elles faire évoluer les anciens paradigmes de traitement pour les patient-es au stade IB (staging selon AJCC / UICC, 8<sup>e</sup> édition<sup>5</sup>)?**

**Prof. Schmid:** Le stade IB correspond à un groupe de patients précisément définis, dont la tumeur ne dépasse pas 4 cm et dont les statistiques de survie sont bonnes même sans traite-

Regardez l'interview complète du  
Prof. Schmid et du Dr Wannesson  
en vidéo



ment. Près de 50 % des personnes affectées guérissent après une opération curative, mais il n'en reste pas moins que 50 % connaissent une rechute.<sup>c</sup> À mon avis, vu sa bonne tolérance, il ne fait aucun doute que nous devrions aussi intégrer l'osimertinib dans le traitement adjuvant du stade IB.<sup>2</sup> À ce stade, le rapport de risque est de 0.4 dans les données actualisées d'ADAURA (tableau 1), en raison de l'efficacité du médicament et des chances de survie relativement bonnes dans ce groupe.<sup>2</sup> Il est donc très important de tester aussi précocement ces patient-es afin d'identifier les mutations d'EGFR.

**Dr Wannesson:** Tout à fait! Je pense aussi que les patient-es au stade IB devraient être inclus dans les recommandations concernant le traitement adjuvant par l'osimertinib. Même à ce stade, la réduction du risque est vraiment intéressante et les courbes séparées de survie sans maladie (DFS) dans les groupes osimertinib et placebo le confirment dans les données à 4 ans.<sup>2</sup>

**Quand vous utilisez de l'osimertinib à titre adjuvant, cela limite-t-il les possibilités de traitement ultérieures?**

**Dr Wannesson:** Je ne pense pas que cela pose un problème. Les patient-es qui rechutent après un traitement adjuvant par un inhibiteur de la tyrosine-kinase (TKI) sont vraisemblablement les mêmes qui ne répondent pas d'emblée à l'osimertinib. Par ailleurs, il y a aussi des rechutes après la fin

du traitement. Je ne vois pas ce qui nous empêcherait de les traiter à nouveau efficacement par l'osimertinib.<sup>d</sup>

**Prof. Schmid:** Je ne vois pas non plus de raison pour que les patient-es ne répondent pas à un nouveau traitement par l'osimertinib. Le temps est aussi un facteur important. Quand on pense à quelle vitesse de nouveaux traitements du cancer du poumon sont mis sur le marché, je ne m'inquiète pas pour les futures options thérapeutiques. Au contraire, il est évident pour moi que je ne vais pas exposer mes patient-es à un risque de rechute élevé si je peux réduire celui-ci en les traitant avec l'osimertinib.<sup>2</sup>

### Quelle est l'importance des nouvelles immunothérapies (néo)adjuvantes pour les patient-es présentant un NSCLC avec EGFRm résécables?

**Prof. Schmid:** Plus nous avons de médicaments à notre disposition, plus les possibilités de traitement sont importantes. Cependant, le traitement des formes métastatiques nous apprend que les patient-es qui ont un NSCLC avec mutation d'EGFR répondent mal à l'immunothérapie (IO). Les études portant sur l'immunothérapie aux stades précoces du NSCLC ne visaient pas les formes avec mutation d'EGFR et ont montré

un intérêt nettement inférieur à celui de l'osimertinib\*, quand elles n'excluaient pas d'emblée ces patient-es.<sup>8-10</sup> En outre, l'immunothérapie associée à l'osimertinib peut provoquer une toxicité élevée.<sup>11</sup> Or une toxicité accrue est dangereuse, notamment dans le cadre curatif, et une immunothérapie adjuvante ne se justifie donc pas, et surtout pas en association avec une inhibition d'EGFR. J'encourage donc vivement à rechercher précocement les mutations conductrices, avant même la résection de la tumeur, afin aussi d'éviter les traitements inutiles.

**Dr Wannesson:** J'en suis convaincu aussi, mais je fais une exception pour les patient-es avec mutation d'EGFR pour lesquels le traitement par TKI n'est pas indiqué, par exemple les stades III inopérables après radiochimiothérapie: dans une telle situation, j'utilise l'immunothérapie même s'il y a une mutation d'EGFR. En ce qui concerne le test d'EGFR dès les stades précoces, il est déjà devenu heureusement un réflexe chez nous, comme dans d'autres hôpitaux en Suisse et à l'étranger. Cette recherche précoce, sur une biopsie à visée diagnostique, est indispensable pour la planification du traitement et, à mon avis, elle préfigure l'avenir.

## ADJUVANT TAGRISSO® transforme les possibilités thérapeutiques du CBNPC résécable<sup>2</sup>

ESMO NCCN ASCO  
RECOMMENDED<sup>14</sup>

SSM



### Risque faible de récurrence<sup>2</sup>

**-73 % de diminution du risque de récurrence ou de décès**  
par rapport au bras témoin au stade IB-IIIa  
(HR=0.27 [IC à 95 %: 0.21-0.34])



### Moins de métastases à distance<sup>2</sup>

**-59 % de réduction du risque relatif de métastase à distance** grâce au traitement ADJUVANT TAGRISSO® (15 % vs. 37 % dans le bras TAGRISSO® par rapport au bras témoin)

SNC



### Moins de récurrences dans le SNC<sup>2</sup>

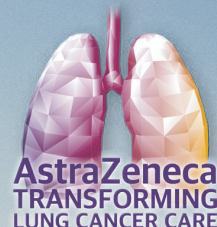
**-76 % de réduction du risque de métastases cérébrales** grâce au traitement ADJUVANT TAGRISSO® par rapport au bras témoin au stade II-IIIa (HR=0.24 [IC à 95 %: 0.14, 0.42])

**Remarques d'AstraZeneca:** Les informations présentées ici reflètent les opinions et expériences indépendantes des auteurs et ne représentent pas nécessairement celles d'AstraZeneca. Tous les médicaments mentionnés dans cette publication doivent être employés suivant l'information professionnelle publiée par leur fabricant. **a** Le taux de DFS à 4 ans (IC à 95 %) pour les patient-es au stade IIIa était de 66 % (55, 75) sous osimertinib et 16 % (10, 24) dans le groupe placebo. **b** Selon l'autorisation de mise sur le marché de Swissmedic, la durée du traitement est limitée à 3 ans. **c** Le taux de récurrence à 5 ans du NSCLC de stade IB après chirurgie et chimiothérapie adjuvante est de 45 %. **d** 97 % des experts de l'ESMO recommandent de refaire un traitement par l'osimertinib en cas de récurrence de la maladie après la fin d'un traitement adjuvant par osimertinib. En cas de récurrence au cours du traitement adjuvant par l'osimertinib, ils préconisent l'arrêt du traitement et une nouvelle biopsie. **e** Cette publication et son contenu sont une communication d'AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar et ont été rendus possibles par son soutien financier. Des copies des études publiées, peuvent être demandées, si besoin, par mail à [medinfo.ch@astrazeneca.com](mailto:medinfo.ch@astrazeneca.com). **Références:** 1. Information professionnelle TAGRISSO®, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). 2. Tsuboi M, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ADAURA. Presentation at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress; 2022 September 9-13; Paris, France. 3. Wu YL, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. 4. Peters S, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. Cancer Treat Rev (2016) 45:139-62. 5. Deterbeck FC, et al. The eighth edition lung cancer stage classification. CHEST 2017; 151(1):193-203. 6. Pignon JP, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008 26:3552-3559. 7. Passaro A, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant NSCLC. Ann Oncol. 2022 33(5):466-487. 8. Felip E, et al. Atezolizumab vs best supportive care in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: sub-analysis from the pivotal phase III IMpower010 study. Presentation at ELCC congress, 2022. 9. O'Brien M, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa NSCLC (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23:1274-86. 10. Forde PM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2022; 386:1973-1985. 11. To KKW, Fong W, Cho WCS. Immunotherapy in Treating EGFR-Mutant Lung Cancer: Current Challenges and New Strategies. Front Oncol. 2021 May 25;11:635007. 12. Remon J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Annals of Oncology 2021; 32(12):1637-42. 13. Référencé avec l'aimable autorisation de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for NSCLC V1.2023. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. Tous droits réservés. Consulté le 20.01.2023. Le NCCN décline toute garantie concernant la teneur des guidelines ou leur utilisation et toute responsabilité pour l'utilisation qui pourra en être faite. 14. Pisters K, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2022; 40:1127-1130. Les professionnel-le-s de la santé peuvent demander les références mentionnées à AstraZeneca AG.



# TAGRISSO®

plus précis, plus précoce,  
plus efficace\*



Seul TKI-EGFR autorisé pour le traitement des stades précoces et avancés  
du NSCLC avec mutation EGFR.<sup>1</sup>

## ADJUVANT TAGRISSO®<sup>1</sup>

**-73%** de diminution du risque

de récidive ou de décès par rapport au bras témoin  
chez les patients avec NSCLC EGFRm réséqué au stade IB-IIIa<sup>2\*</sup>

HR=0.27 (IC à 95% : 0.21-0.34)<sup>2</sup>

## FIRST-LINE TAGRISSO®<sup>1</sup>

**38.6 vs 31.8** mois SG médiane par rapport au bras  
de comparaison TKI-EGFR géfitinib/erlotinib chez les patients  
atteints d'un NSCLC EGFRm avancé<sup>3</sup>

HR=0.80 (IC à 95.05% : 0.641, 0.997; P=0.0462)<sup>3</sup>



**TAGRISSO®**  
osimertinib

IC = intervalle de confiance; HR = Hazard Ratio; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

\* Plus précis: TAGRISSO® est un inhibiteur irréversible des récepteurs de l'EGF avec mutations activatrices et mutation de résistance EGFR-T790M, présentant seulement une activité minimale par rapport à l'EGFR de type sauvage.<sup>1,4</sup> Plus précoce: TAGRISSO® est le seul inhibiteur de tyrosine kinase pouvant être utilisé pour le traitement adjuvant en cas de NSCLC EGFRm aux stades IB-IIIa après résection R0.<sup>1</sup> Plus efficace: Dans une comparaison directe avec le géfitinib/l'érlotinib, réalisée dans le cadre de l'étude FLAURA, TAGRISSO® présentait une SSP médiane de 18,9 mois (vs 10,2 mois) et un prolongement significatif de la survie globale médiane à 38,6 mois (vs 31,8 mois).<sup>3,5</sup>

1. Information professionnelle TAGRISSO®, www.swissmedinfo.ch. 2. Tsuboi M, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm), stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ADAURA. Presentation at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress; 2022 September 9-13; Paris, France. 3. Ramalingam SS, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC; N Engl J Med. 2020; 382:41-50. 4. Cross DAE, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061. 5. Soria JC et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378(2) inkl. Appendix: 113-125.

**TAGRISSO®. C:** Osimertinib; comprimés pelliculés à 40 mg et à 80 mg; liste A. **I:** TAGRISSO® (osimertinib) est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde avec délétions de l'exon 19 ou de mutations par substitution de l'exon 21 (L858R) de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) après une résection complète de la tumeur, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec délétions de l'exon 19 ou de mutations par substitution de l'exon 21 (L858R) de l'EGFR et dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M qui a progressé pendant ou après un traitement avec un ITK-EGFR. **P:** 80 mg une fois par jour. Adaptation possible de la posologie à 40 mg une fois par jour. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante de millepertuis. **PR:** Pneumopathie interstitielle diffuse. Prolongement de l'intervalle QTc. FEVG et cardiomyopathie. Kératite. Diarrhée. Age et poids. Toxicité du développement. **IA:** Inducteurs puissants du CYP3A. Substrats du CYP3A4 et de transporteurs. **EI:** Très fréquents: diarrhée, stomatite, rash, sécheresse de la peau, paronychie, prurit, diminution du nombre de thrombocytes, diminution du nombre de leucocytes, diminution du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de neutrophiles. Fréquents: pneumopathie interstitielle diffuse, taux de créatinine sanguine élevé, épistaxis, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopecie, urticaire. Occasionnels, rares, très rares: voir sous www.swiss-medinfo.ch. Mise à jour de l'information: Septembre 2022. Pour plus d'informations: www.swissmedinfo.ch ou AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch. Les professionnels de la santé peuvent demander les références mentionnées à AstraZeneca AG.