

THE LANCET

DES PROGRÈS POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON PORTEURS D'UNE MUTATION RÉPUTÉE DIFFICILE À TRAITER

Les résultats de l'essai de phase III KRYSTAL-12, publiés dans *The Lancet*, démontrent l'efficacité de l'adagrasib, une thérapie ciblée innovante, chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, porteurs de la mutation KRAS^{G12C}. Ce traitement montre également un bénéfice sur les métastases cérébrales, une localisation particulièrement difficile à contrôler. Ces avancées confirment l'intérêt de s'attaquer à cette mutation, fréquente dans de nombreux cancers, mais longtemps considérée comme « inciblable ».

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente 80 à 90 % des cas de cancers pulmonaires. Dans environ 14 % des cas, les cellules tumorales sont porteuses de la mutation KRAS^{G12C}, un sous-type considéré comme difficile à traiter, avec peu d'options thérapeutiques disponibles lorsque la maladie progresse après les premiers traitements.

L'essor de la médecine de précision en oncologie a ouvert la voie à des traitements capables de cibler des altérations génétiques précises et de repousser les limites des pronostics. Toutefois, les mutations du gène KRAS, parmi les plus répandues dans les cancers chez l'Homme, ont longtemps résisté aux tentatives de développement thérapeutique, demeurant un véritable défi pour améliorer la prise en charge des patients.

Aujourd'hui, la publication des résultats de l'étude KRYSTAL-12 dans la revue *The Lancet*, dont le Pr Fabrice Barlesi, professeur des universités-praticien hospitalier en oncologie à la Faculté de médecine Paris-Saclay et directeur général de Gustave Roussy, est premier auteur, marque une avancée pour les patients.

KRYSTAL-12 est un essai de phase III randomisé et multicentrique, qui a été conduit dans 230 centres de 22 pays. Il visait à évaluer le bénéfice de l'adagrasib, un inhibiteur de KRAS^{G12C} développé par Bristol-Myers Squibb, par rapport au traitement standard, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules porteurs de la mutation KRAS^{G12C} et dont la maladie a progressé après un traitement par chimiothérapie et par immunothérapie.

Des études précédentes, comme KRYSTAL-1, ont montré que l'adagrasib pouvait être efficace chez des patients atteints de cancer du poumon en rechute. Sur la base de ces résultats prometteurs, ce médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, en Europe et au Royaume-Uni, dans le cadre d'un processus accéléré (*fast-track*).

Amélioration de la survie

Au total, 453 patients ont participé à l'essai KRYSTAL-12 entre février 2021 et novembre 2023. Ils ont été répartis en deux groupes : l'un a reçu l'adagrasib par voie orale, l'autre le traitement de référence dans cette situation, à savoir une chimiothérapie par docétaxel.

Les résultats montrent le bénéfice de l'adagrasib par rapport au traitement standard. La survie sans progression de la maladie atteint 5,5 mois contre 3,8 mois avec le docétaxel, soit une réduction de 42 % du risque de progression ou de décès. Le taux de réponse, qui correspond à une diminution mesurable de la taille de la tumeur, est de 32 % avec l'adagrasib contre 9 % avec le docétaxel. Trois patients traités par adagrasib ont vu leur tumeur disparaître complètement (réponse complète).

Le contrôle global de la maladie est également plus fréquent avec l'adagrasib (78 % des patients) qu'avec le docétaxel (59 %). La durée médiane des réponses est plus longue (8,3 mois contre 5,5 mois). L'adagrasib présente un profil de sécurité gérable, globalement identique aux données connues. La fréquence des événements de grade inférieur ou égal à 3 est du même ordre que sous docétaxel, avec un profil de toxicité différent.

Activité sur les métastases cérébrales

Au-delà de ces résultats, l'adagrasib a démontré une efficacité sur les métastases cérébrales, une localisation difficile à traiter. Le taux de réponse atteint 24 % contre 11 % avec le docétaxel, et le contrôle de la maladie au niveau du cerveau concerne 82 % des patients contre 56 %. Chez ceux présentant des lésions cérébrales mesurables, quatre patients sur dix répondent au traitement, contre un sur dix avec le docétaxel. Le délai avant progression intracrânienne est également prolongé, avec une médiane de 18,6 mois.

« C'est la première fois qu'un inhibiteur de KRAS^{G12C} montre une activité aussi prometteuse dans le cancer du poumon non à petites cellules. Ces résultats ouvrent des perspectives majeures pour les patients, car ils indiquent qu'il est possible non seulement de contrôler la maladie systémique, mais aussi d'agir efficacement sur les métastases cérébrales, un enjeu clinique crucial », souligne le Pr Fabrice Barlesi.

Un traitement sûr et efficace

Ces résultats pourraient faire évoluer la prise en charge dans les cancers du poumon non à petites cellules mutés KRAS^{G12C} pour les patients prétraités.

« L'adagrasib offre une réponse thérapeutique plus durable que le docetaxel, y compris au niveau cérébral, et retarde significativement la progression de la maladie. L'essai KRYSTAL-12 confirme et consolide la place de cette thérapie ciblée, là où elle est disponible, comme option thérapeutique sûre et efficace chez les patients prétraités », conclut le Pr Fabrice Barlesi.

De nouveaux essais cliniques ont d'ores et déjà débuté, notamment à Gustave Roussy, pour évaluer l'adagrasib plus tôt dans la prise en charge thérapeutique des patients, dès la première ligne de traitement, en association avec l'immunothérapie et la chimiothérapie.

Source

The Lancet

Adagrasib versus docetaxel in KRAS^{G12C}-mutated non-small-cell lung cancer (KRYSTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial

Article publié le 9 août 2025

DOI : [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00866-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00866-9)

À propos de Gustave Roussy

Classé premier centre français, premier européen et quatrième au niveau mondial, Gustave Roussy constitue un pôle d'expertise globale entièrement dédié aux patients vivant avec un cancer. L'Institut est un pilier fondateur du biocluster en oncologie Paris-Saclay Cancer Cluster. Source d'innovations thérapeutiques et d'avancées diagnostiques, l'Institut accueille chaque année près de 50 000 patients dont 3 500 enfants et adolescents et développe une approche intégrée entre recherche, soins et enseignement. Expert des cancers rares et des tumeurs complexes, Gustave Roussy traite tous les cancers, à tous les âges de la vie. Il propose à ses patients une prise en charge personnalisée qui allie innovation et humanité, où sont pris en compte le soin mais aussi la qualité de vie physique, psychologique et sociale. Avec 4 100 salariés répartis sur deux sites, Villejuif et Chevilly-Larue, Gustave Roussy réunit les expertises indispensables à une recherche de haut niveau en cancérologie ; 32 % des patients traités sont inclus dans des études cliniques. Pour en savoir plus sur Gustave Roussy et suivre les actualités de l'Institut : www.gustaveroussy.fr, [X](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#).

À propos de l'Université Paris-Saclay

Née de la volonté conjugquée d'universités, de grandes écoles et d'organismes de recherche, l'Université Paris-Saclay compte parmi les grandes universités européennes et mondiales, couvrant les secteurs des Sciences et Ingénierie, des Sciences de la Vie et Santé, et des Sciences Humaines et Sociales. Sa politique scientifique associe étroitement recherche et innovation, et s'exprime à la fois en sciences fondamentales et en sciences appliquées pour répondre aux grands enjeux sociétaux. Du premier cycle au doctorat, en passant par des programmes de grandes écoles, l'Université Paris-Saclay déploie une offre de formation sur un large spectre de disciplines, au service de la réussite étudiante et de l'insertion professionnelle. Elle prépare les étudiants à une société en pleine mutation, où l'esprit critique, l'agilité et la capacité à renouveler ses compétences sont clés. L'Université Paris-Saclay propose également un riche programme de formations tout au long de la vie. Située au sud de Paris sur un vaste territoire, l'Université Paris-Saclay bénéficie d'une position géographique favorisant à la fois sa visibilité internationale et des liens étroits avec ses partenaires socio-économiques - grands groupes industriels, PME, start-up, collectivités territoriales, associations...

www.universite-paris-saclay.fr



CONTACTS PRESSE

GUSTAVE ROUSSY :

Claire Parisel et Léona Pinto – presse@gustaveroussy.fr – Tél. +33 1 42 11 50 59 – +33 1 42 11 63 59 - +33 6 17 66 00 26