

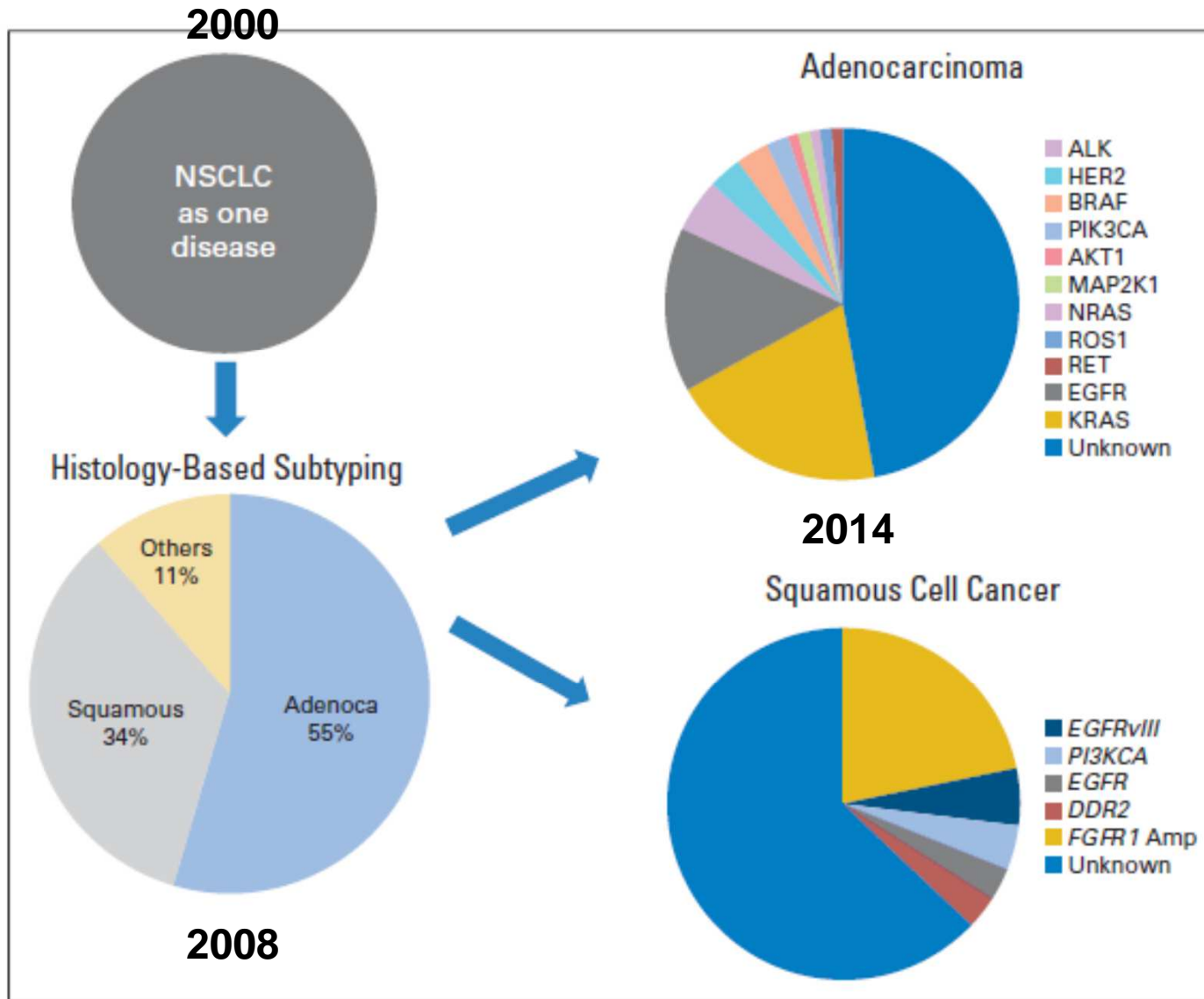
# Cancers du poumon: de la chimiothérapie à l'immunothérapie

Pr Pierre FOURNEL  
Département d'Oncologie Médicale



# Cancers non à petites cellules

# Une révolution depuis 15 ans



# Chimiothérapie à tous les stades de la maladie

- Chimiothérapie péri-opératoire,
- Chimio-radiothérapie dans les stades localement avancés,
- Chimiothérapie dans les stades métastatiques:
  - Chimiothérapie selon l’histologie,
  - Chimiothérapie de maintenance,
  - Chimiothérapie et anti-angiogènes,
  - Chimiothérapie et anti-EGFR.



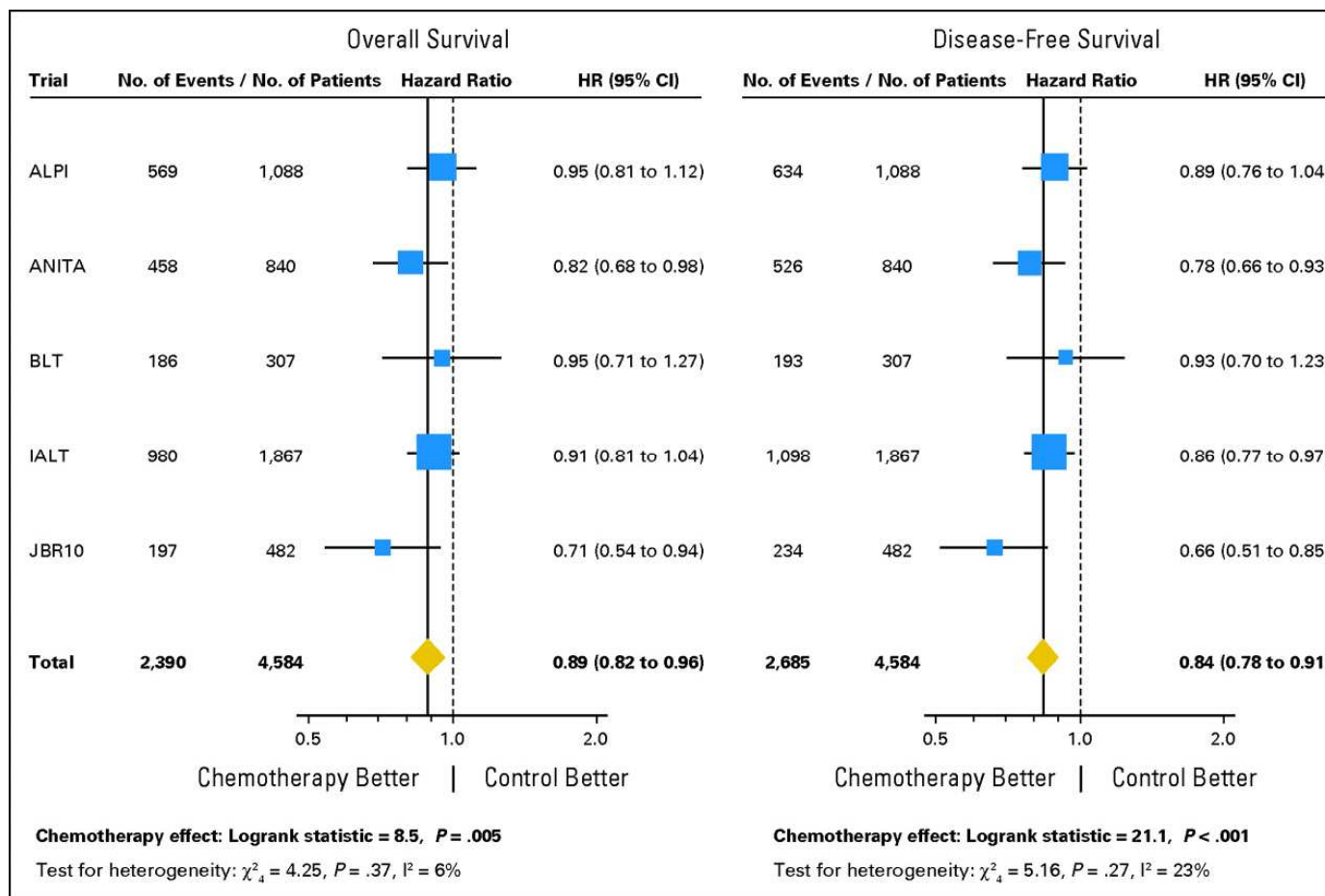
# La chimiothérapie adjuvante

Etude	N	Stade	RT	HR	95% CI	Bénéfice à 5 ans
Méta-analyse 1995	1394	I-III A	0	0,87	0,74-1,02	+5%
ALPI	1209	I-III A	28%	0,96	0,81-1,13	+3%
BLT	381	I-III A	13%	1,02	0,77-1,26	0
IALT	1867	I-III A	21%	0,86	0,76-0,98	+4,1%
JBR. 10	482	IB-II	0	0,70	0,52-0,92	+15%
ANITA 01	840	I-III A	22%	0,79	0,66-0,95	+8,6%
CALGB 9633	344	IB	0	0,8	0,6-1,07	+2%

*IALT. NEJM 2004; 350: 351-60. Winton T et al. NEJM 2005; 352: 2589-97. Douillard JY et al. Lancet Oncol 2006; 7: 719-27. Scagliotti GV et al. JNCI 2003; 95: 1453-61. Waller D et al. EJCTS 2004; 26: 173-82. Strauss GM et al. JCO 2008; 26: 5043-51*

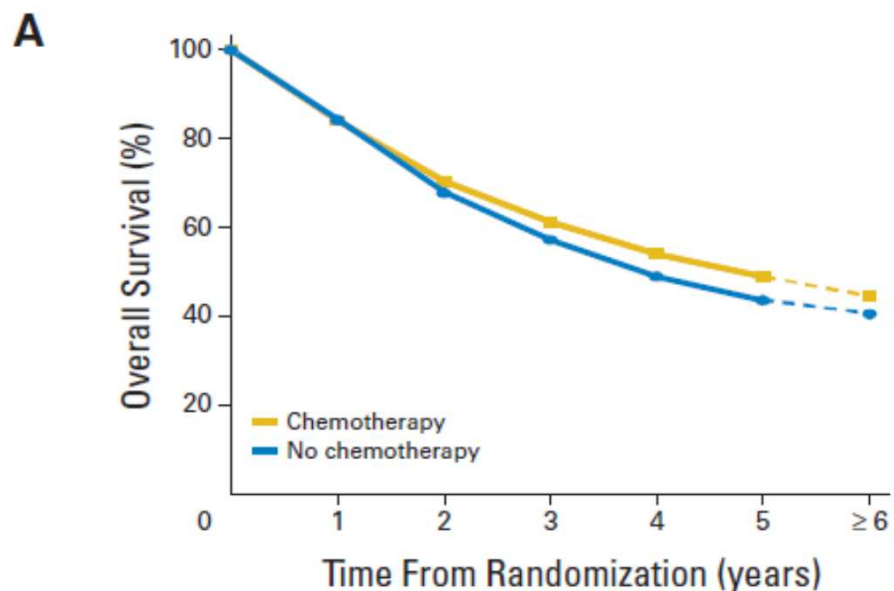
# La chimiothérapie adjuvante

## Méta-analyse LACE



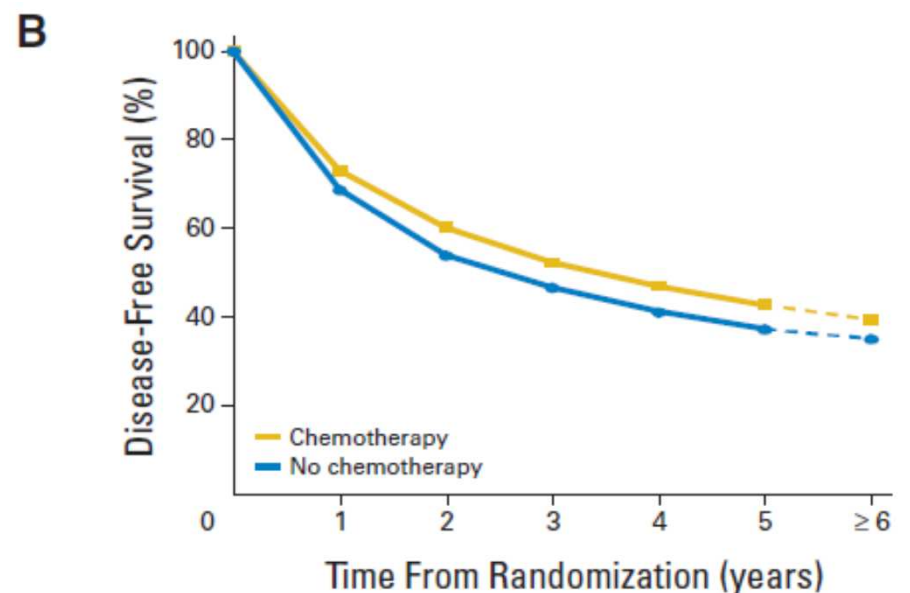
# La chimiothérapie adjuvante

## Méta-analyse LACE



Deaths / person years by period	Years 0-3	Years 4-5	Years ≥ 6
Control	966 / 5,155	239 / 1,668	49 / 720
Chemotherapy	857 / 5,181	203 / 1,817	76 / 790

Survie globale  
Bénéfice absolu = 5,4% à 5 ans



Events / person years by period	Years 0-3	Years 4-5	Years ≥ 6
Control	1,222 / 4,341	163 / 1,396	35 / 610
Chemotherapy	1,047 / 4,627	159 / 1,606	59 / 708

Survie sans récurrence  
Bénéfice absolu = 5,8% à 5 ans

# La chimiothérapie adjuvante

## Recommandations

---

La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée pour les stades IIA (tumeur de plus de 4 à 5 cm), IIB et III A.

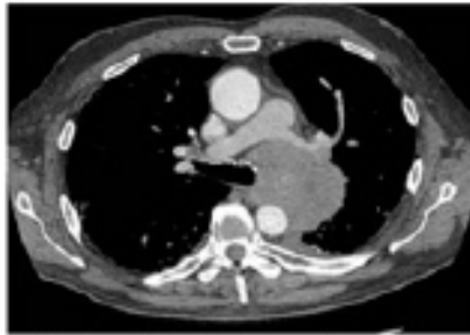
**Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1, Vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 tous les 21 jours, 4 cycles**

# Les stades III

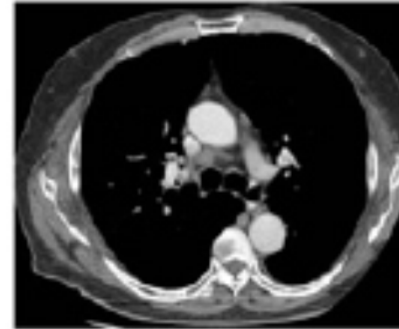
## Les traitements combinés

- Stades IIIAN2 et IIIB:
- En pratique 2 grandes catégories:
  - Les formes résécables: certains stades IIIAN2
    - Faut-il faire un traitement d'induction avant chirurgie et lequel? Chimiothérapie ou chimio-radiothérapie
  - Les formes non résécables: stades IIIAN2 et IIIB
    - Pas de place pour la chirurgie
    - Associations chimio-radiothérapie
- Problème de définition de la résécabilité:
  - Très variable d'une équipe à l'autre, d'un pays à l'autre etc...

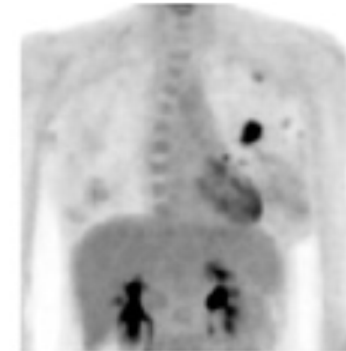
# Un continuum de patients différents



Mediastinal Infiltration

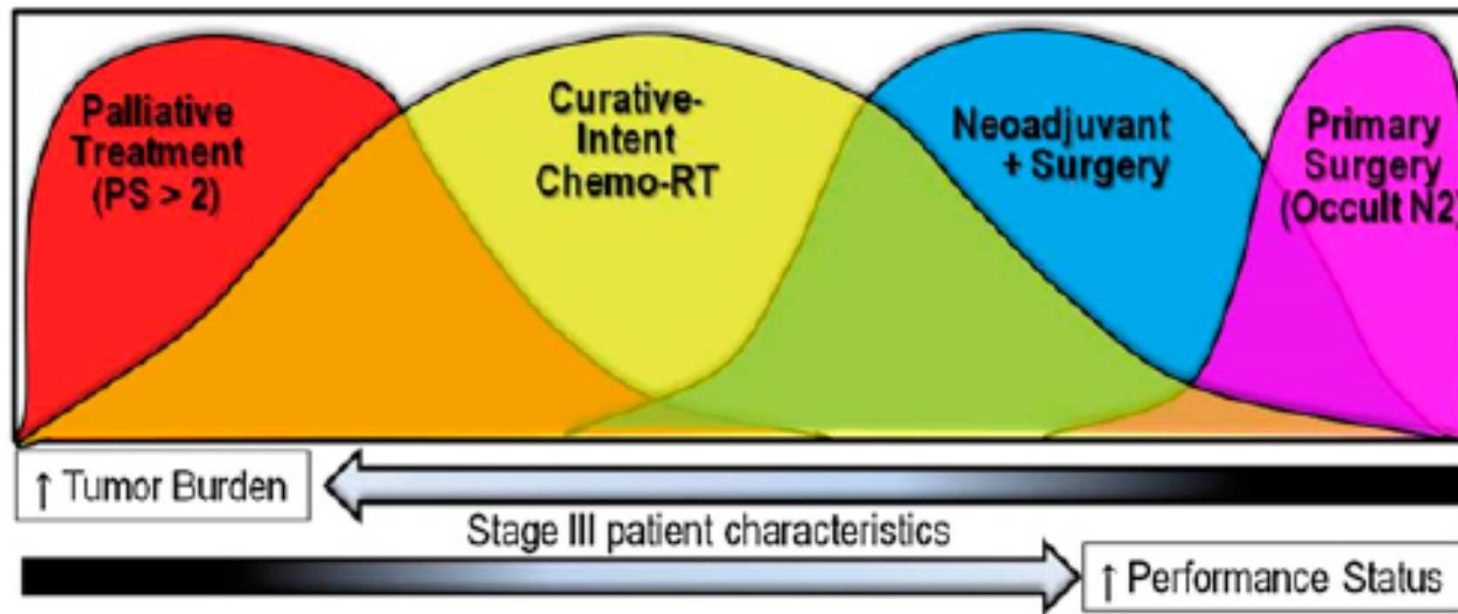


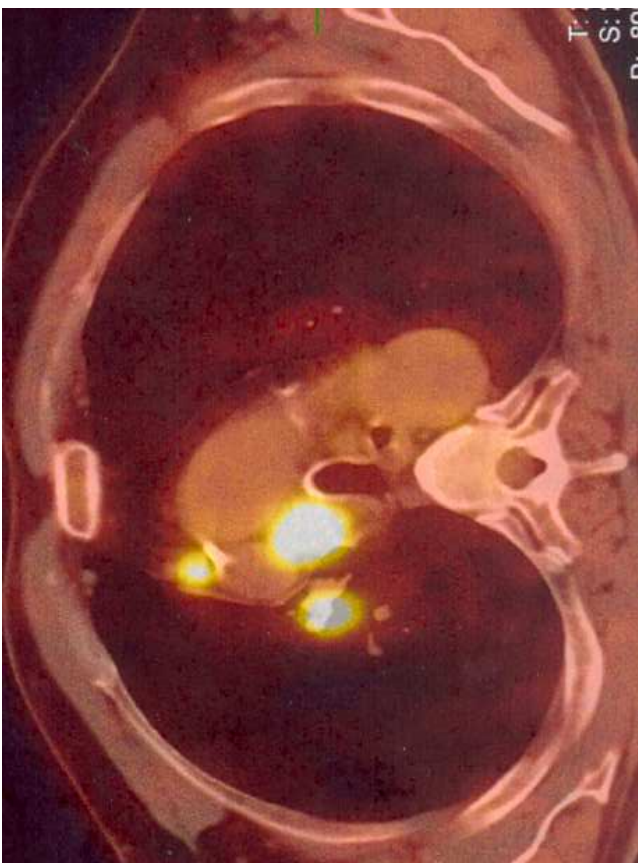
Discrete node enlargement



Clinically occult N2

Schematic of types of patients included in studies using different treatment approaches

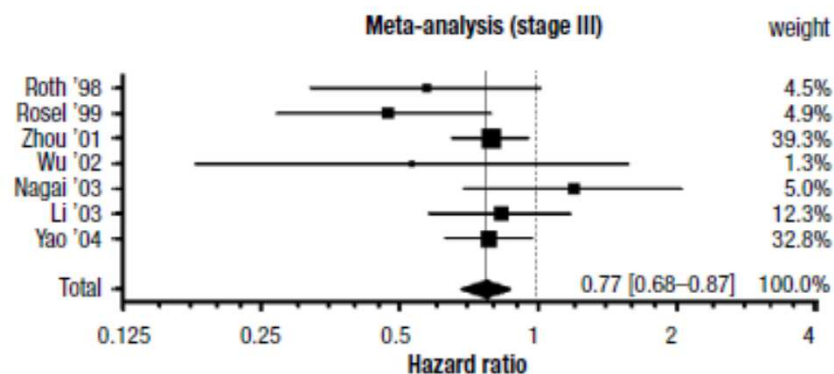
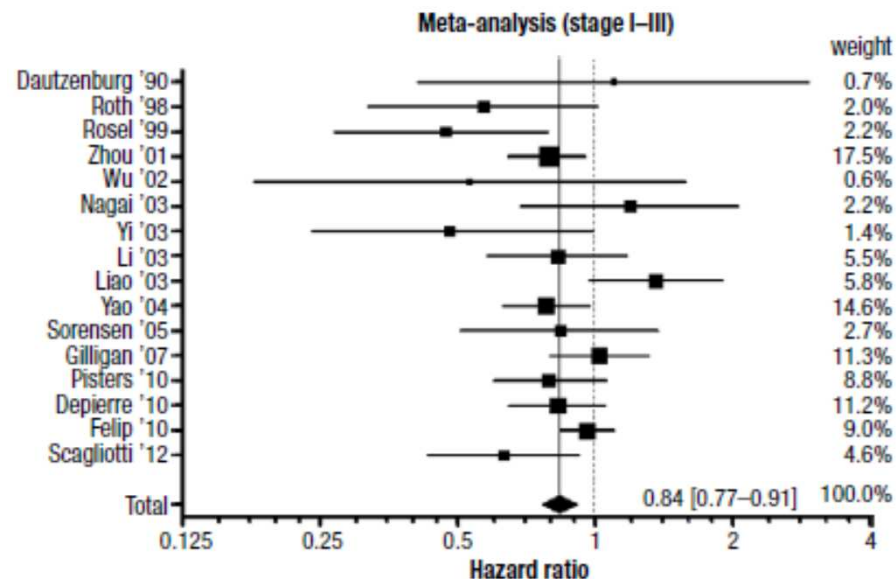






# Méta-analyse CT pré-opératoire dans les stades III

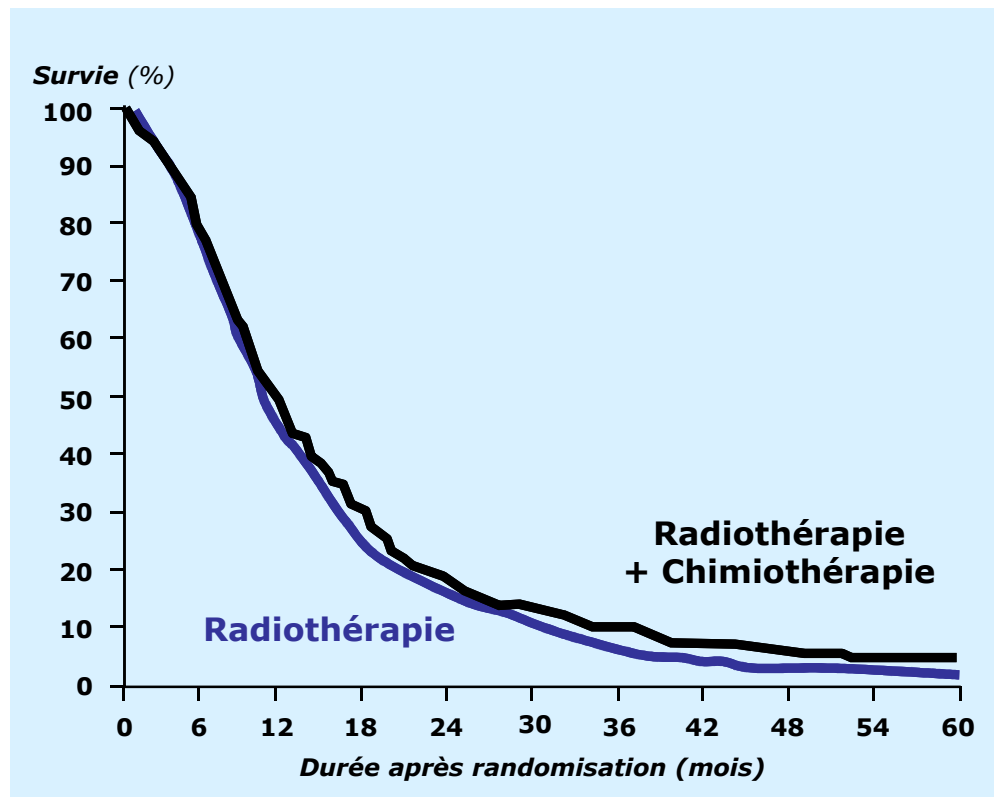
First Author, Study Name	Last Update	Event/Sample
Dautzenberg <sup>1</sup>	1990	16/26
Roth <sup>2,3</sup>	1998	46/60
Rosel <sup>4,5</sup>	1999	54/60
Zhou <sup>6</sup>	2001	441/624
Wu <sup>7</sup>	2002	13/48
Nagai, JCOG <sup>8</sup>	2003	52/62
Yi <sup>9</sup>	2003	30/84
Li <sup>10</sup>	2003	137/137
Liao <sup>11</sup>	2003	138/211
Yao <sup>12</sup>	2004	325/456
Sorensen <sup>13</sup>	2005	63/90
Gilligan, MRC LU22 <sup>14</sup>	2007	244/519
Pisters, S9900 <sup>15,16</sup>	2010	189/317
Depierre <sup>17,18</sup> and Westeel <sup>19</sup>	2010	265/355
Felip <sup>20</sup>	2010	208/409
Scagliotti, ChEST <sup>21,22</sup>	2012	105/270
<b>Total</b>		<b>2326/3728</b>





## Méta-analyse de 1995: RT vs CT + RT

- 22 études randomisées, n = 3 033 patients



Association RT + CT  
à base de sels de platine

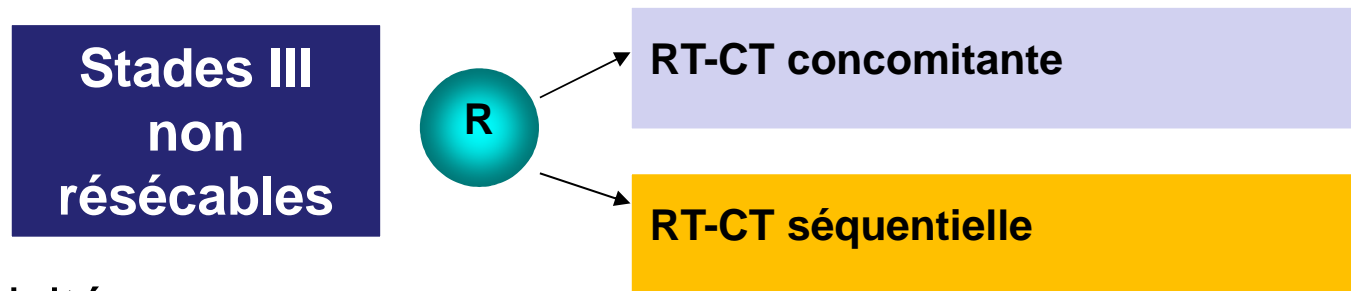
Réduction du risque  
de décès :

13 % (significatif)

RR 0.87 (p = 0,005)

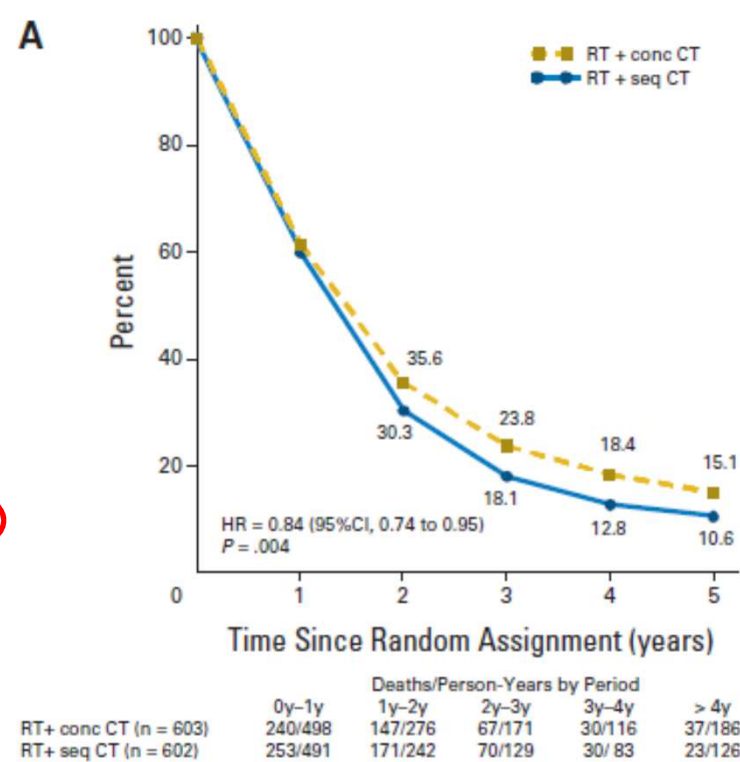
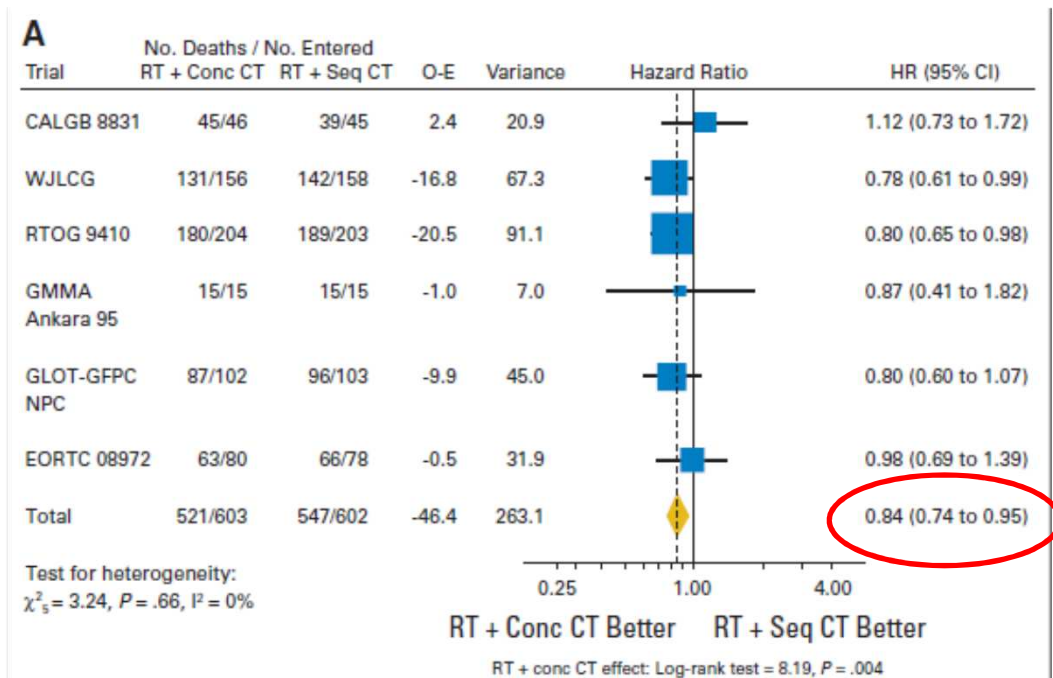
# Méta-analyse CT-RT concomitante vs CT-RT séquentielle :

- Méta-analyse à partir des données individuelles :
  - 6 essais randomisés
  - 1 205 patients au total, CBNPC, PS = 0-1 : 97 %, stade IIIB : 61%



- Toxicités :
  - Le schéma concomitant augmente le risque d'œsophagite aiguë de grades 3 et 4: HR = 4,9 (IC 95 %: 3,1-7,8) ;  $p < 0,0001$
  - Pas de différence en ce qui concerne la toxicité pulmonaire : HR = 0,69 (IC 95 % : 0,42-1,12) ;  $p = 0,13$

# Méta-analyse CT-RT concomitante vs CT-RT séquentielle :



Bénéfice absolu en survie globale		
2 ans	3 ans	5 ans
5,3%	5,7%	4,5%

# CT-RT concomitante

## Recommandations

---

Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :

-Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1, 22 et Vinorelbine 15 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 22, 29

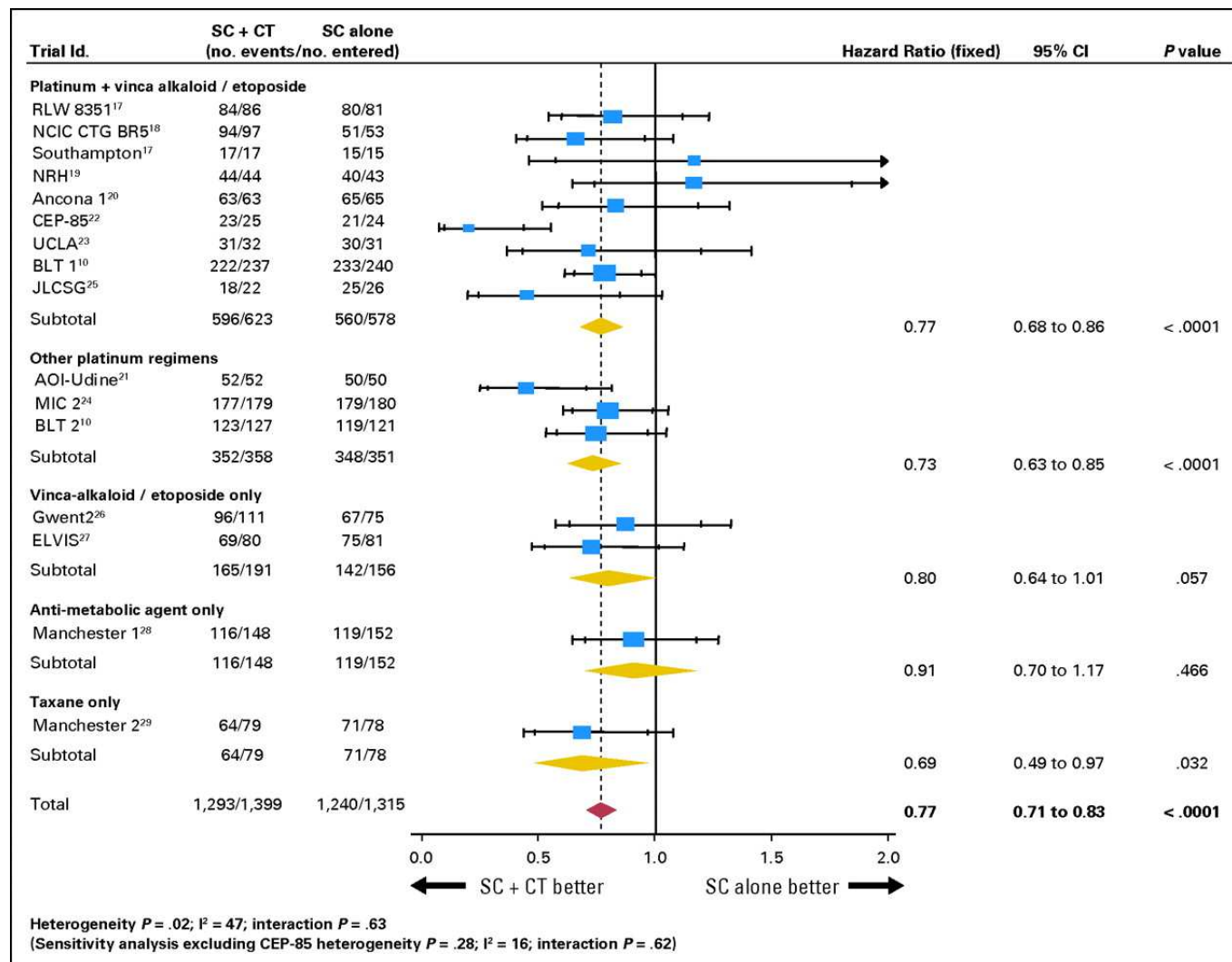
-Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup>, J1, 8, 29, 36 et Etoposide 50 mg/m<sup>2</sup>, J1-5 et 29-33

-Carboplatine AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et Paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> J1,8,15,22,29,36,43

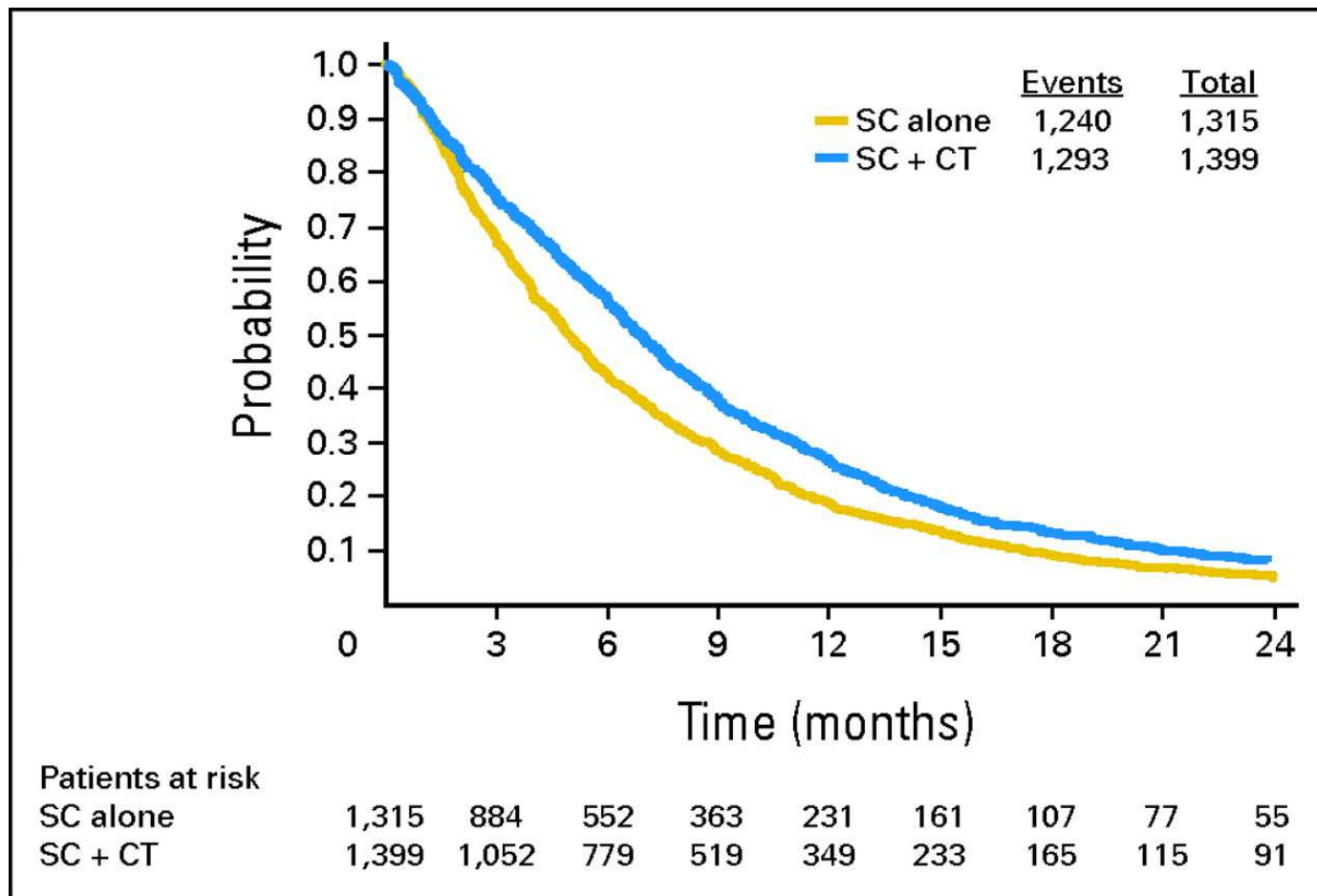
# Stades métastatiques

# Méta-analyse CT vs soins palliatifs

## Actualisation 2008



# Méta-analyse CT vs soins palliatifs





## Quel rôle pour la chimiothérapie à un stade avancé?

- La chimiothérapie augmente la survie en première ligne
- La chimiothérapie améliore la qualité de vie
- La chimiothérapie améliore les symptômes
- La poly-chimiothérapie est plus efficace que la mono-chimiothérapie en première ligne:
  - Méta-analyse de R. Lilenbaum (Cancer 1998)
  - T. Le Chevalier: cisplatine + vinorelbine / vinorelbine (JCO 1994)
  - A. Depierre: cisplatine + vinorelbine / vinorelbine (Ann Oncol 1994)
  - C.Sederholm: carboplatine + gemcitabine / gemcitabine (JCO 2005)
  - R. Lilenbaum: carboplatine + paclitaxel / paclitaxel (JCO 2005)
  - M.Zukin: pemetrexed + carboplatine / pemetrexed (JCO 2013)



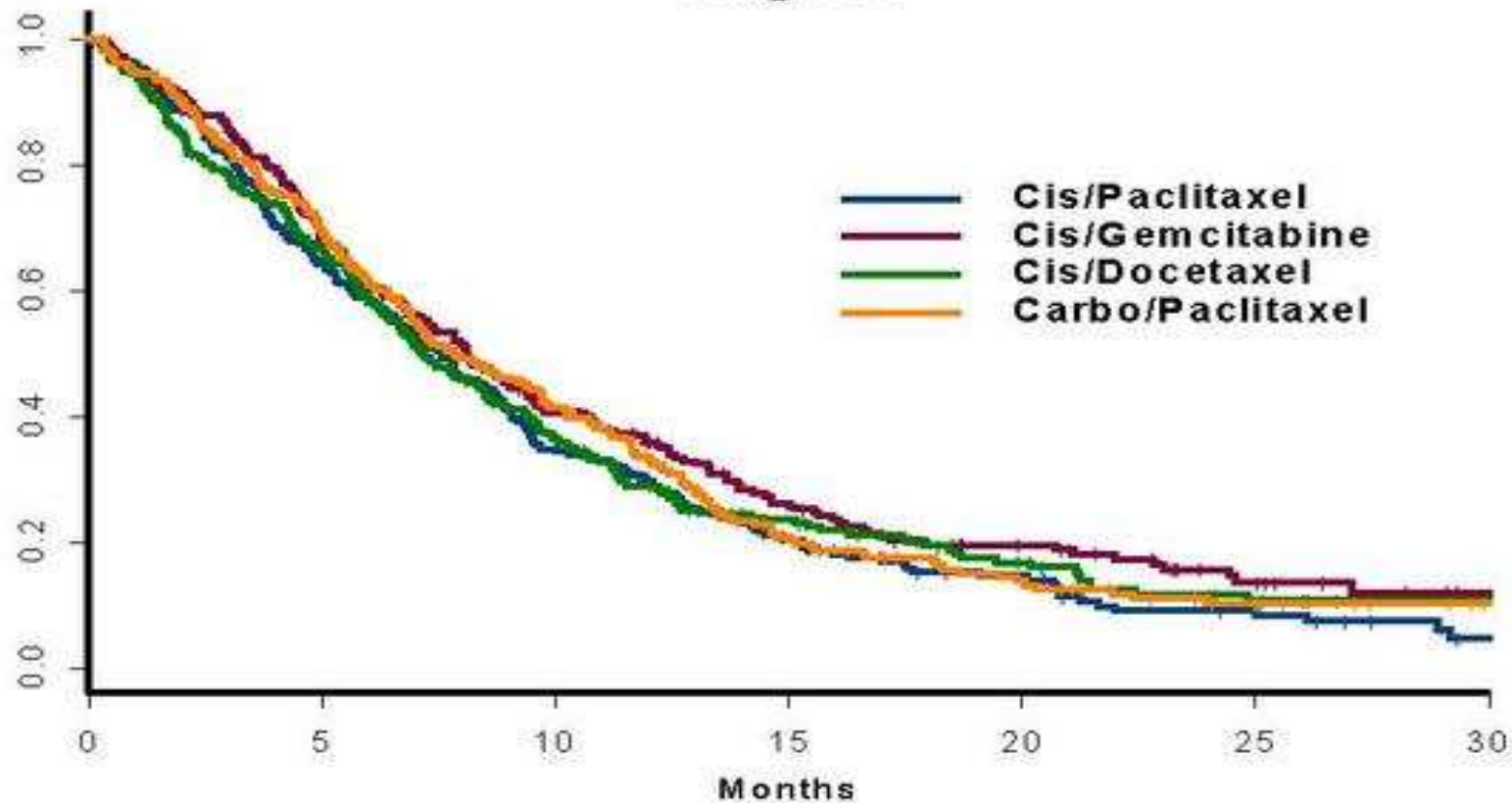
# Choix du traitement en fonction de critères cliniques et/ou biologiques

- Age:
  - $\leq 70$  vs  $> 70$  ans
  - Mono ou bithérapie
- Indice de performance:
  - PS = 0 ou 1 vs  $\geq 2$
- Radiothérapie palliative ou non
- Fonction rénale et/ou cardiaque:
  - Carboplatine ou cisplatine
  - Chimiothérapie sans platine
- Éligibilité au bevacizumab:
  - Histologie
  - Critères radiologiques
  - Co-morbidités
- Traitements ultérieurs:

# Essais de phase III comparant les nouvelles associations entre elles:

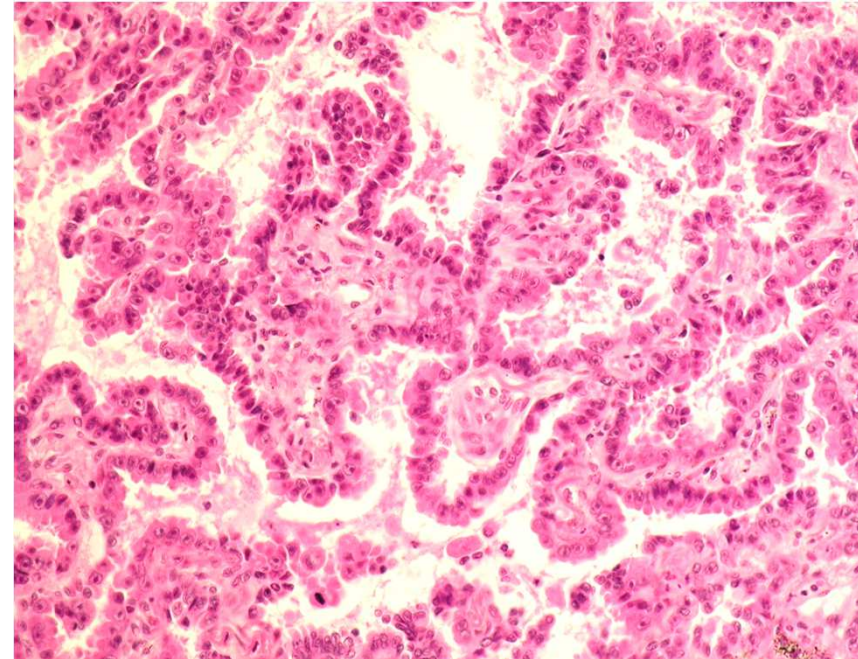
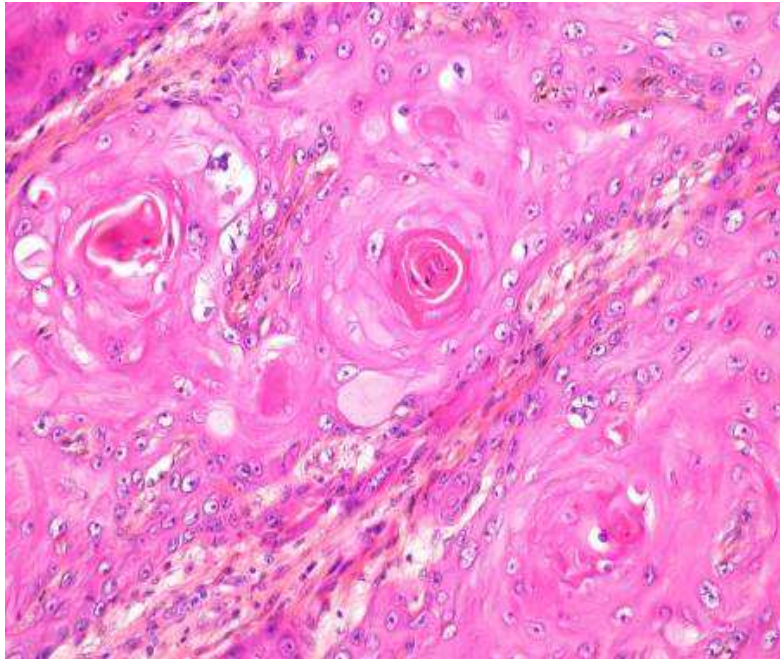
## ECOG 1592

Survival by Treatment Group  
Stage IV



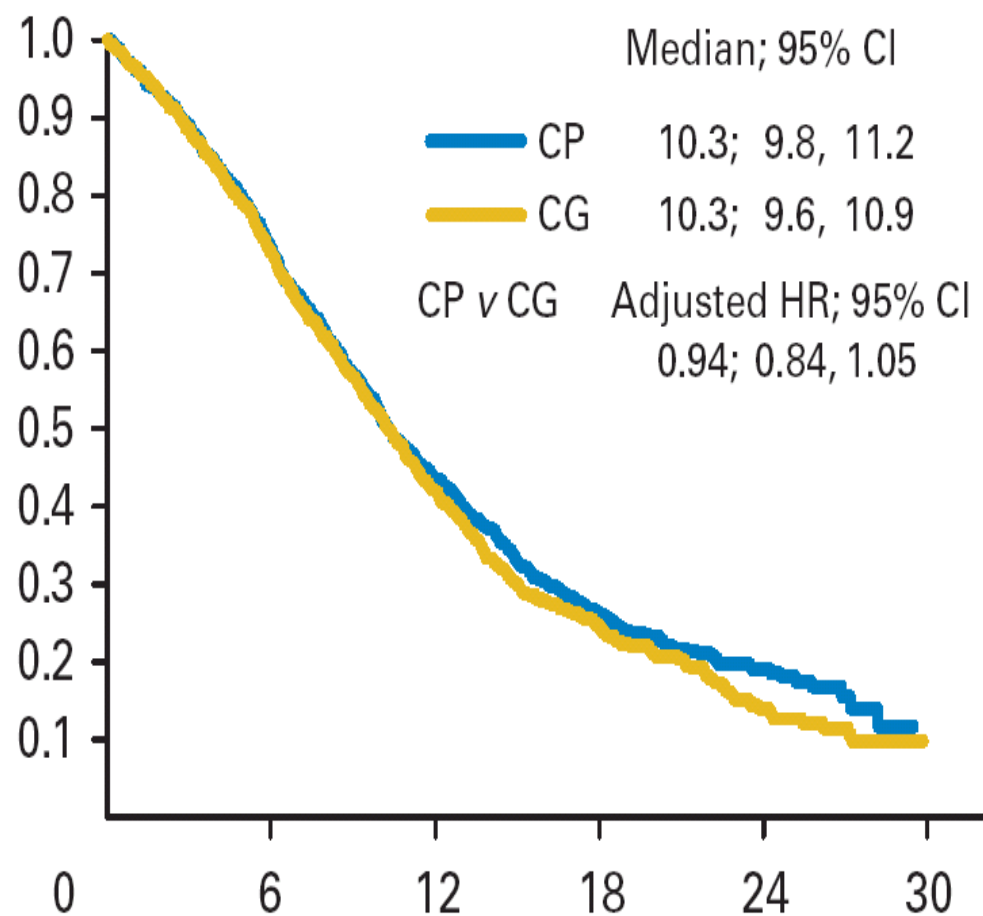
# Ciblage sur l'histologie

## Epidermoïde vs Non Epidermoïde

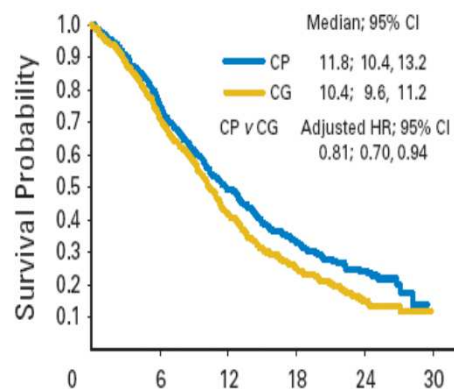


# Etude de phase III (JMDB): Cisplatine-pemetrexed vs cisplatine gemcitabine

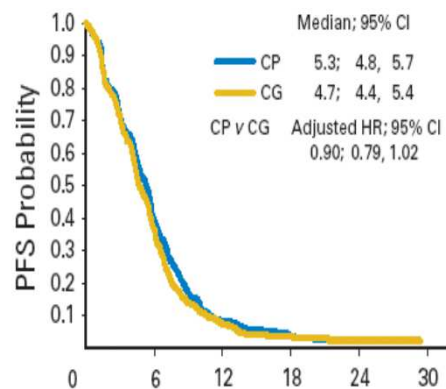
non-infériorité sur la survie globale



# Etude de phase III (JMDB): Analyse en fonction de l'histologie



Survival Time (months) in Patients  
With Nonsquamous Histology

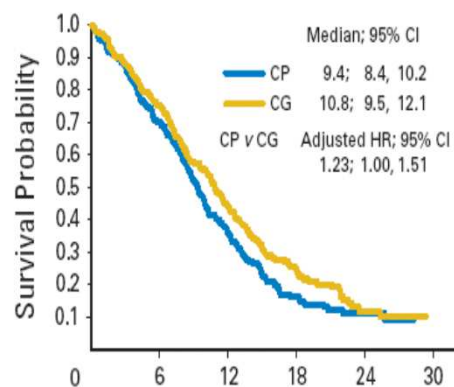


PFS (months) in Patients  
With Nonsquamous Histology

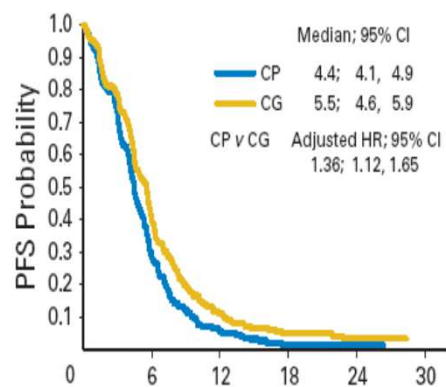
**Taux réponses :**

**CP : 31,9%**

**CG : 24,5%**



Survival Time (months) in Patients  
With Squamous Cell Carcinoma



PFS (months) in Patients  
With Squamous Cell Carcinoma

**Taux réponses :**

**CP : 26,9%**

**CG : 36,7%**



# Quel doublet à base de platine?

Protocoles recommandés en première ligne dans les formes métastatiques chez les patients PS 0 ou 1 et en l'absence de mutation de l'EGFR

---

- ✓ **CISPLATINE- VINOURELBINE**
  - CISPLATINE 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22
  - VINOURELBINE 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 dans le schéma 21 jours
- ✓ **CISPLATINE –GEMCITABINE**
  - CISPLATINE 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22
  - GEMCITABINE 1250 mg/m<sup>2</sup> J1, J8 tous les 21 jours
- ✓ **CARBOPLATINE- PACLITAXEL**
  - CARBOPLATINE AUC 6 J1-22 (Calvert<sup>1</sup>)
  - PACLITAXEL 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures
- ✓ **CISPLATINE- DOCETAXEL**
  - CISPLATINE 75 mg/m<sup>2</sup> J1
  - DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours
- ✓ **CISPLATINE- PEMETREXED**
  - CISPLATINE 75 mg/m<sup>2</sup> J1
  - PEMETREXED 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours (sous couvert d'acide folique et vitamine B12) uniquement pour les cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes.

NB La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>

# Quel doublet à base de platine?

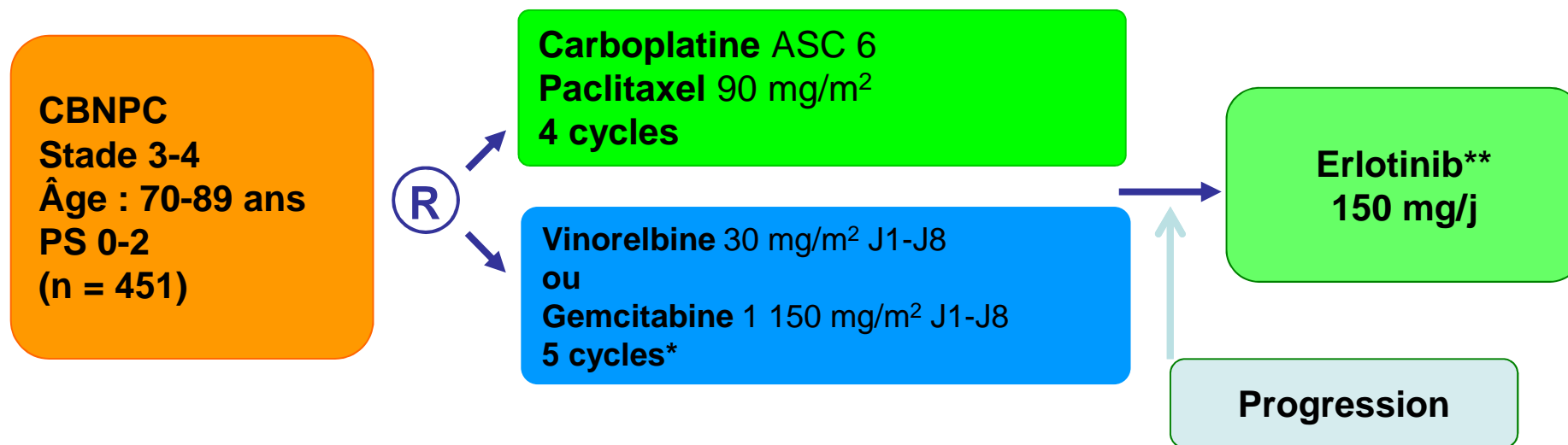
Protocoles recommandés en première ligne dans les formes métastatiques chez les patients PS 2 (ou contre-indication au Cisplatine, patient fragile, comorbidités) et en l'absence de mutation de l'EGFR

- ✓ **CARBOPLATINE- PACLITAXEL**  
CARBOPLATINE AUC 6 J1-22 (Calvert)  
PACLITAXEL 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures
- ✓ **CARBOPLATINE- PACLITAXEL**  
CARBOPLATINE AUC 6 J1-29 (Calvert)  
PACLITAXEL 90 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15 en 1 heure
- ✓ **CARBOPLATINE- GEMCITABINE**  
CARBOPLATINE AUC 5 J1  
GEMCITABINE 1000 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 tous les 21 jours
- ✓ **CARBOPLATINE-PEMETREXED pour les tumeurs non épidermoïdes (18)**  
CARBOPLATINE AUC 5 (Calvert) J1  
PEMETREXED 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours

NB La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>

**OPTION : monothérapie (Gemcitabine – Vinorelbine)** ; adjonction de bevacizumab

## Sujets âgés: essai IFCT 05-01

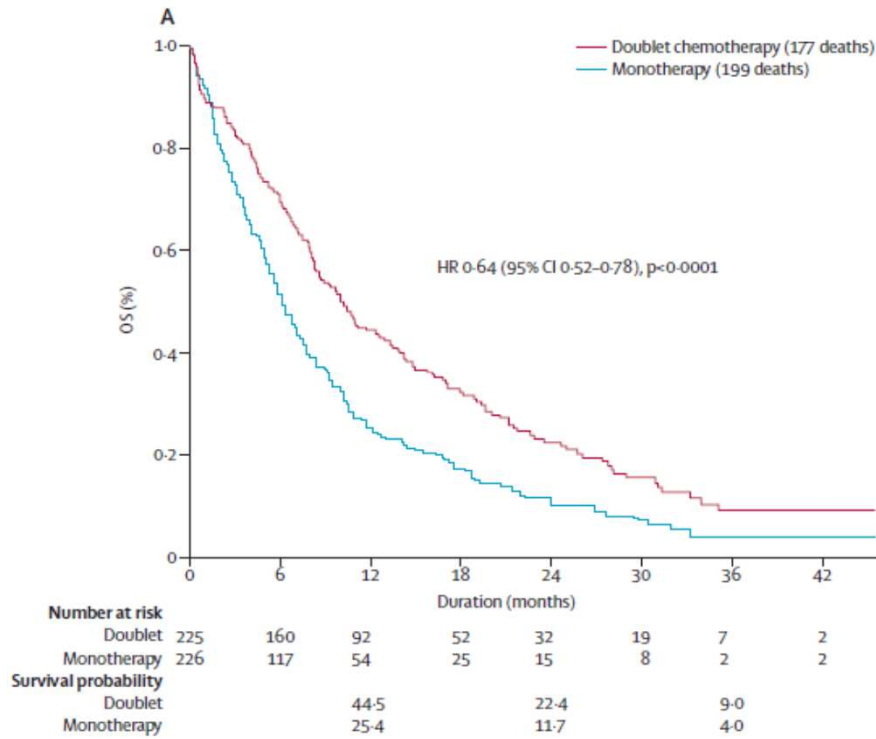


- Stratification par centre ; PS 0-1 versus PS 2 ; âge  $\leq$  80 ans versus  $>$  80 ans ; stade 3 versus stade 4
- Objectif principal : survie globale
- Objectifs secondaires : survie sans progression, réponse toxicité de grade 3-4
- Étude arrêtée à la seconde analyse intermédiaire à 451 patients

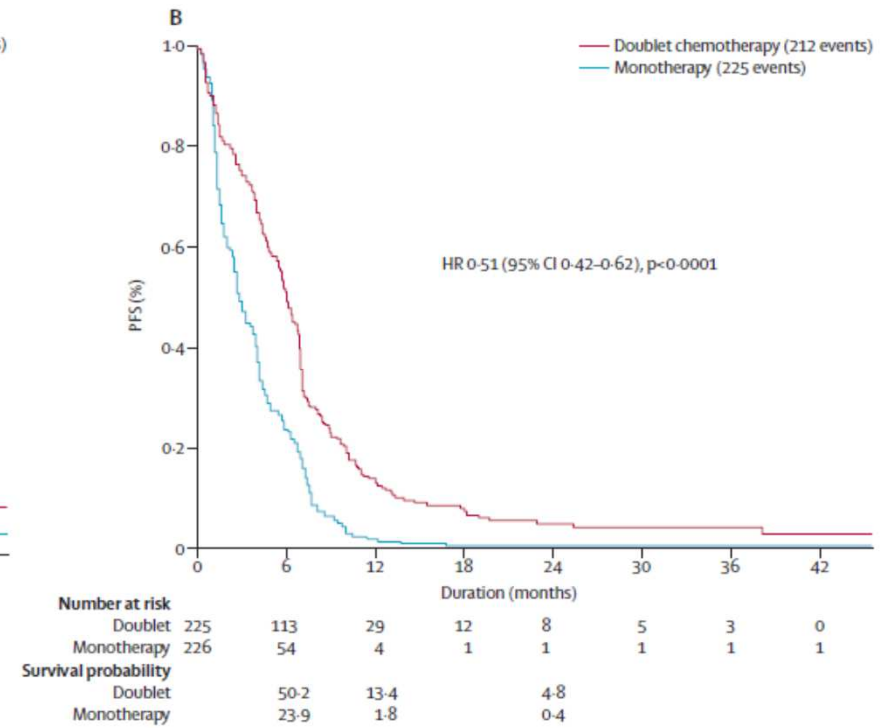


# Essai IFCT 05-01

## Survie globale



## Survie sans progression



# Quel doublet à base de platine?

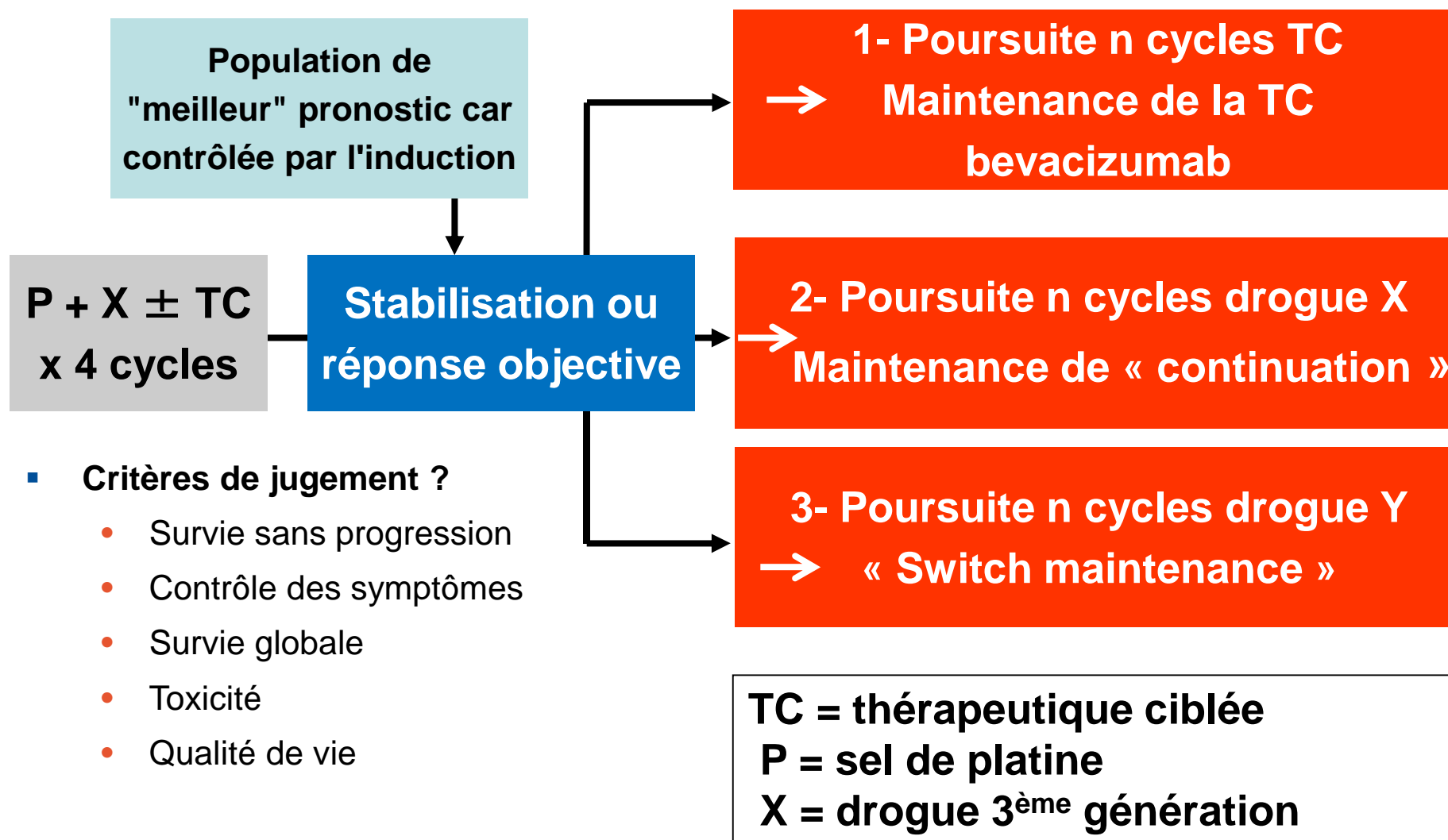
Protocoles recommandés en première ligne dans les formes métastatiques chez les sujets âgés de plus de 70 ans et en l'absence de mutation de l'EGFR

- ✓ CARBOPLATINE- PACLITAXEL
- CARBOPLATINE AUC 6 J1-29 (Calvert)
- PACLITAXEL 90 mg/m<sup>2</sup> J1,8, 15 en 1 heure

NB La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>

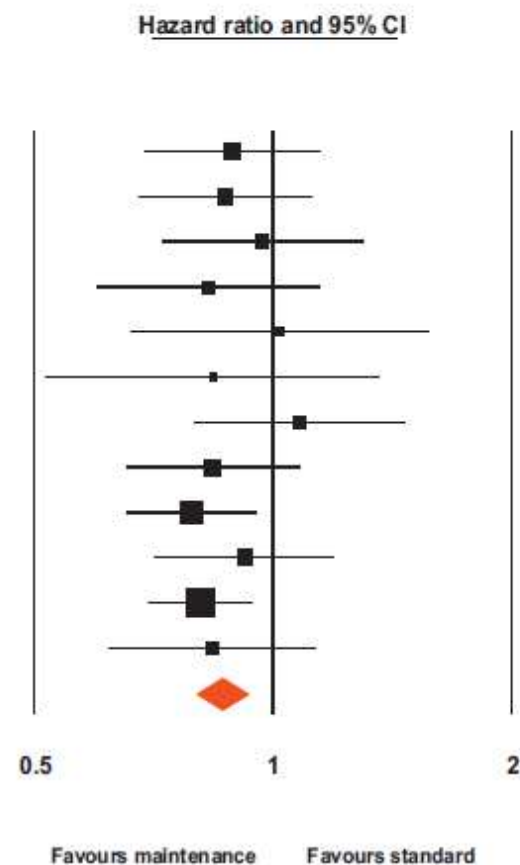
OPTIONS : Adjonction de bevacizumab, ou **monothérapie par Gemcitabine ou Vinorelbine**, ou autres schémas à base de sels de platine (platine pemetrexed, platine gemcitabine).

# Traitement de "maintenance" les stratégies



# Stratégie de maintenance et survie

Study name	Maintenance Therapy			Standard Therapy	
	Hazard ratio	Lower limit	Upper limit		
Perol-1 2010	0.890	0.689	1.149	154	155
Perol-2 2010	0.870	0.675	1.122	155	155
Belani 2010	0.970	0.722	1.303	128	127
Gaafar 2010	0.830	0.600	1.149	86	87
Belani 2003	1.020	0.661	1.573	65	65
Brodowicz 2006	0.840	0.516	1.368	138	68
Westeel 2005	1.080	0.792	1.473	91	90
Fidias 2009	0.840	0.652	1.083	153	156
Ciuleanu 2009	0.790	0.653	0.955	441	222
Johnson 2008	0.921	0.708	1.198	94	92
Cappuzzo 2010	0.810	0.695	0.944	437	447
Zhang 2011	0.840	0.619	1.139	148	148
	0.862	0.800	0.928		



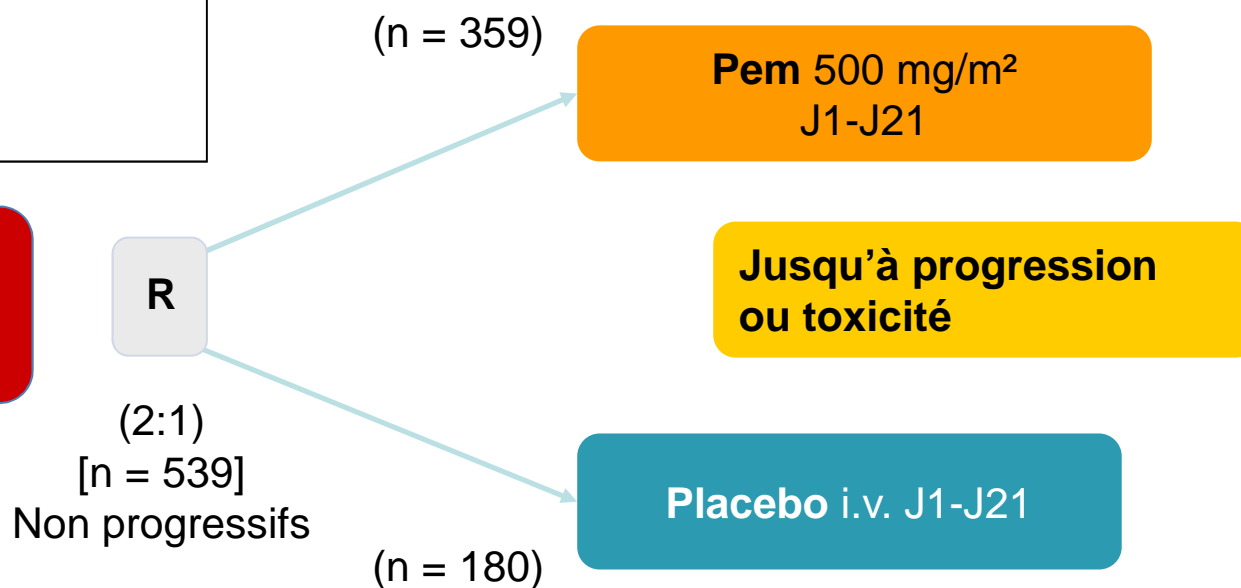
Overall survival: HR 0.86 ( CI 0.80 0.92 ) ; P Value 0.0003

# Etude PARAMOUNT

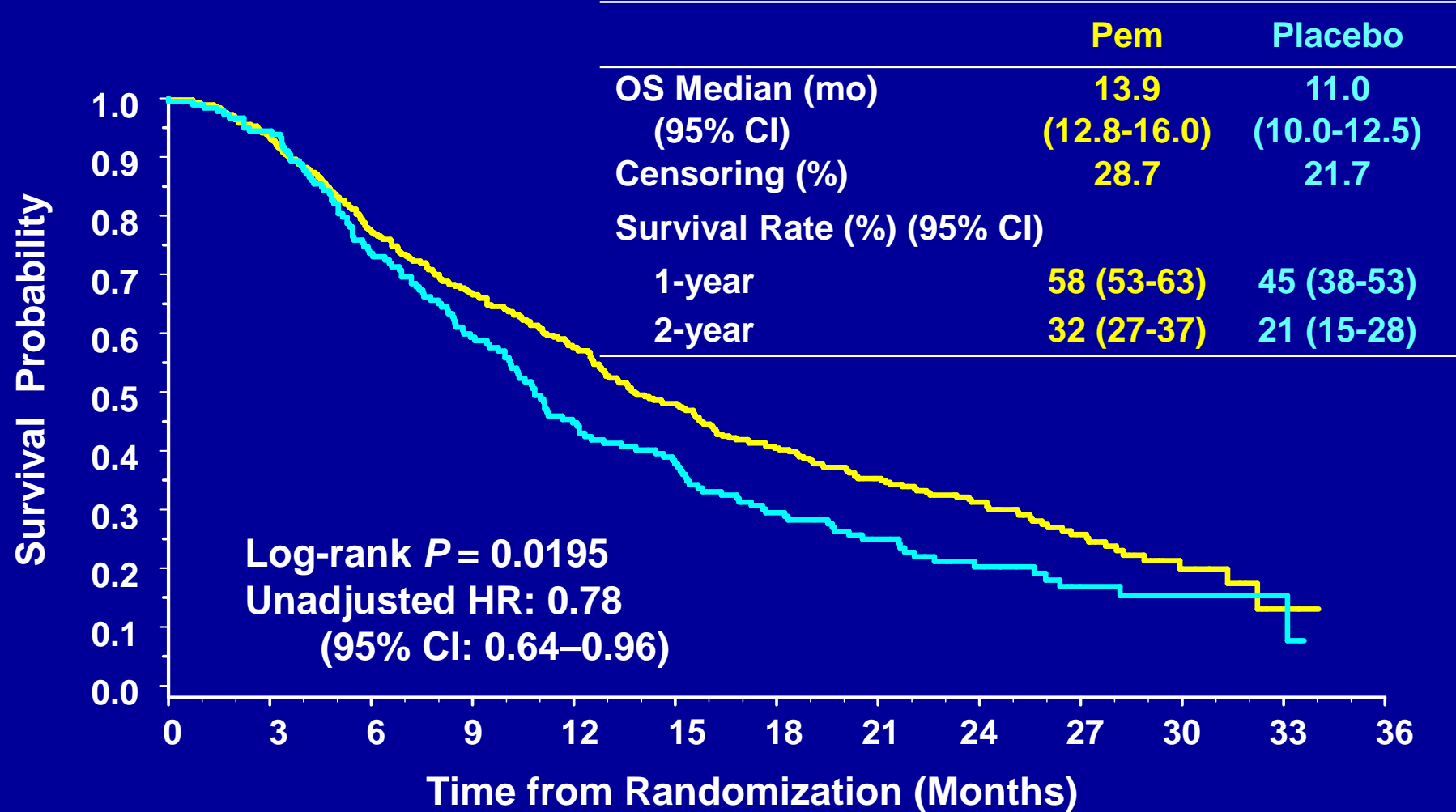
- 939 patients enregistrés
- CBNPC non épidermoïdes
- PS 0-1
- Première ligne

**Cis 75 mg/m<sup>2</sup>  
Pem 500 mg/m<sup>2</sup>  
J1-J21, 4 cycles**

- Stratification
  - Stade
  - PS
  - Réponse à l'induction
- Objectif principal : SSP
- Tous les patients ont reçu de l'acide folique et de la vitamine B12



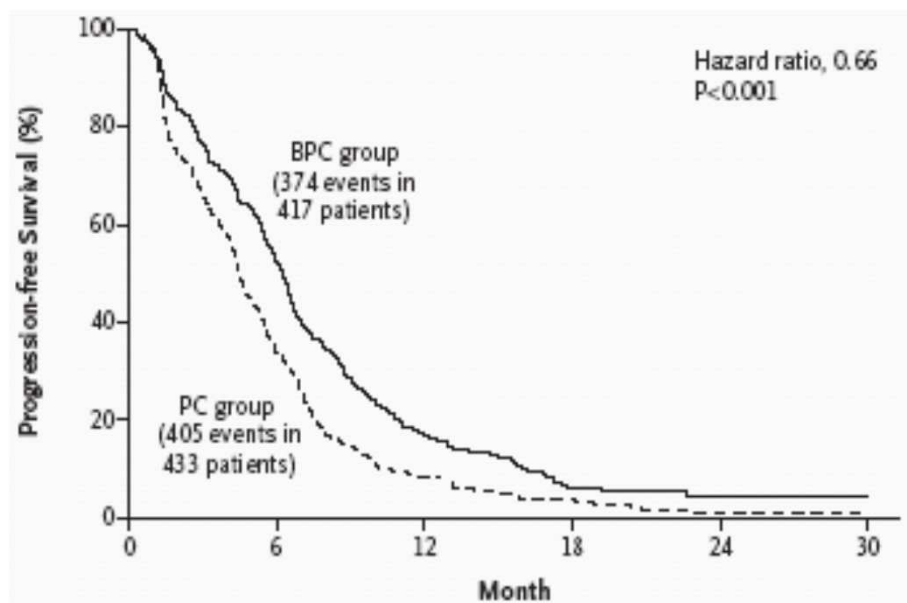
# PARAMOUNT: maintenance de continuation par pemetrexed – Survie globale/randomisation



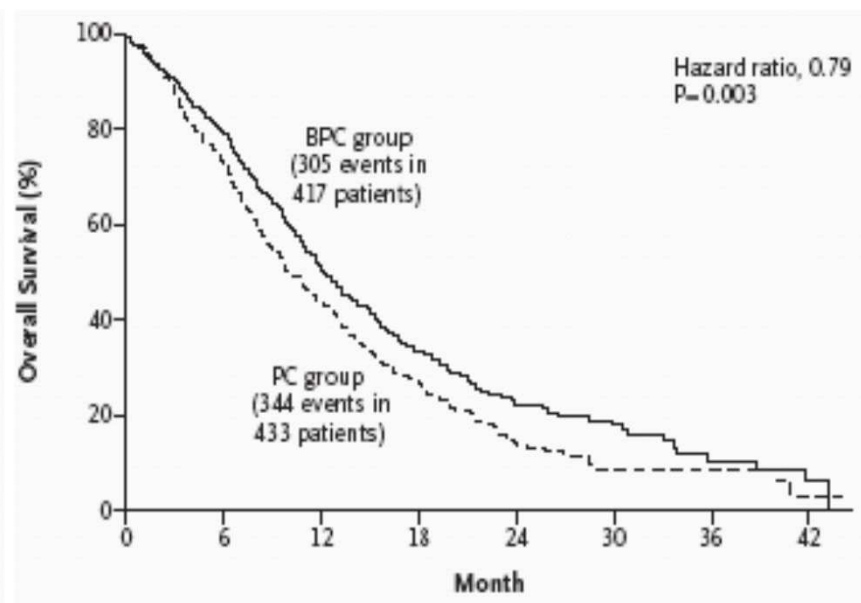
# Chimiothérapie et biothérapies

# Etude ECOG 4599

## Survie sans progression



## Survie globale

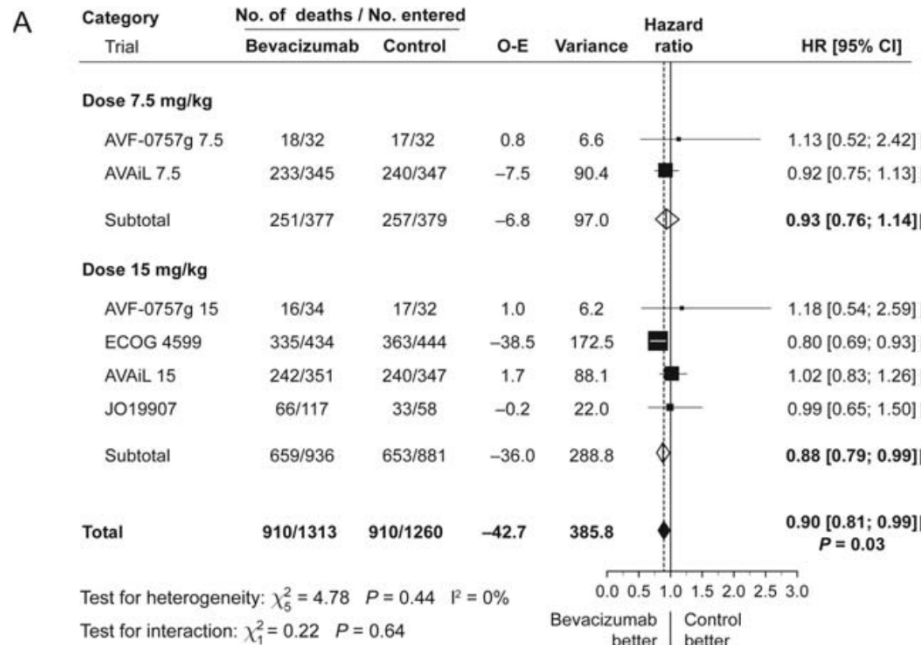


	RO	Médiane SSP	Médiane survie	1 an	2 ans
PC	15%	4,8 m	10,3 m	44%	15%
PCB	35%	6,4 m	12,3 m	51%	22%
HR	P < 0,0001	0,66 (0,56-0,76)	0,79 (0,69-0,93)		

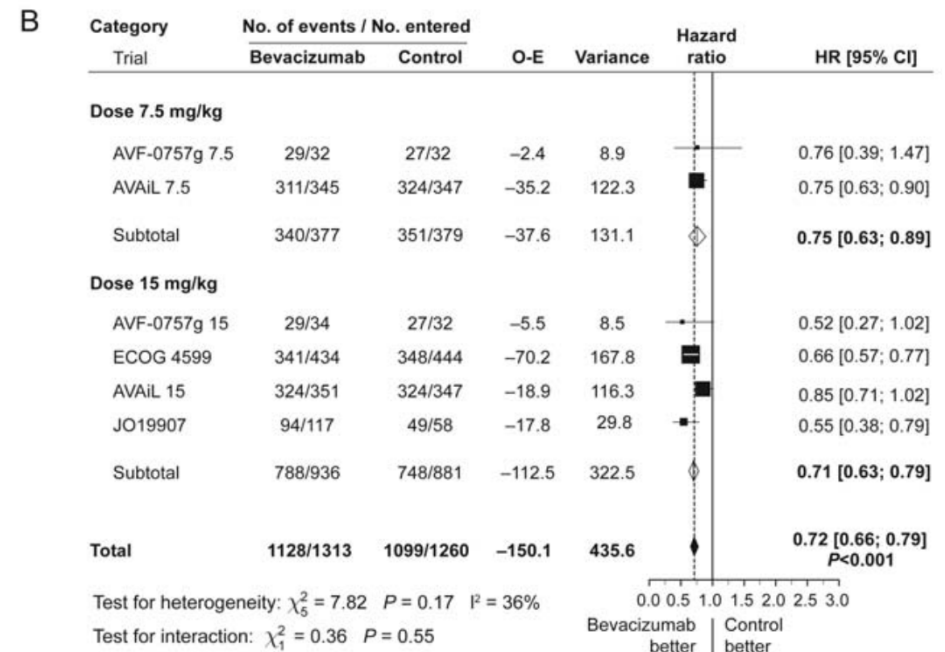


# Méta-analyse essais chimio + bevacizumab vs chimio

## Survie globale

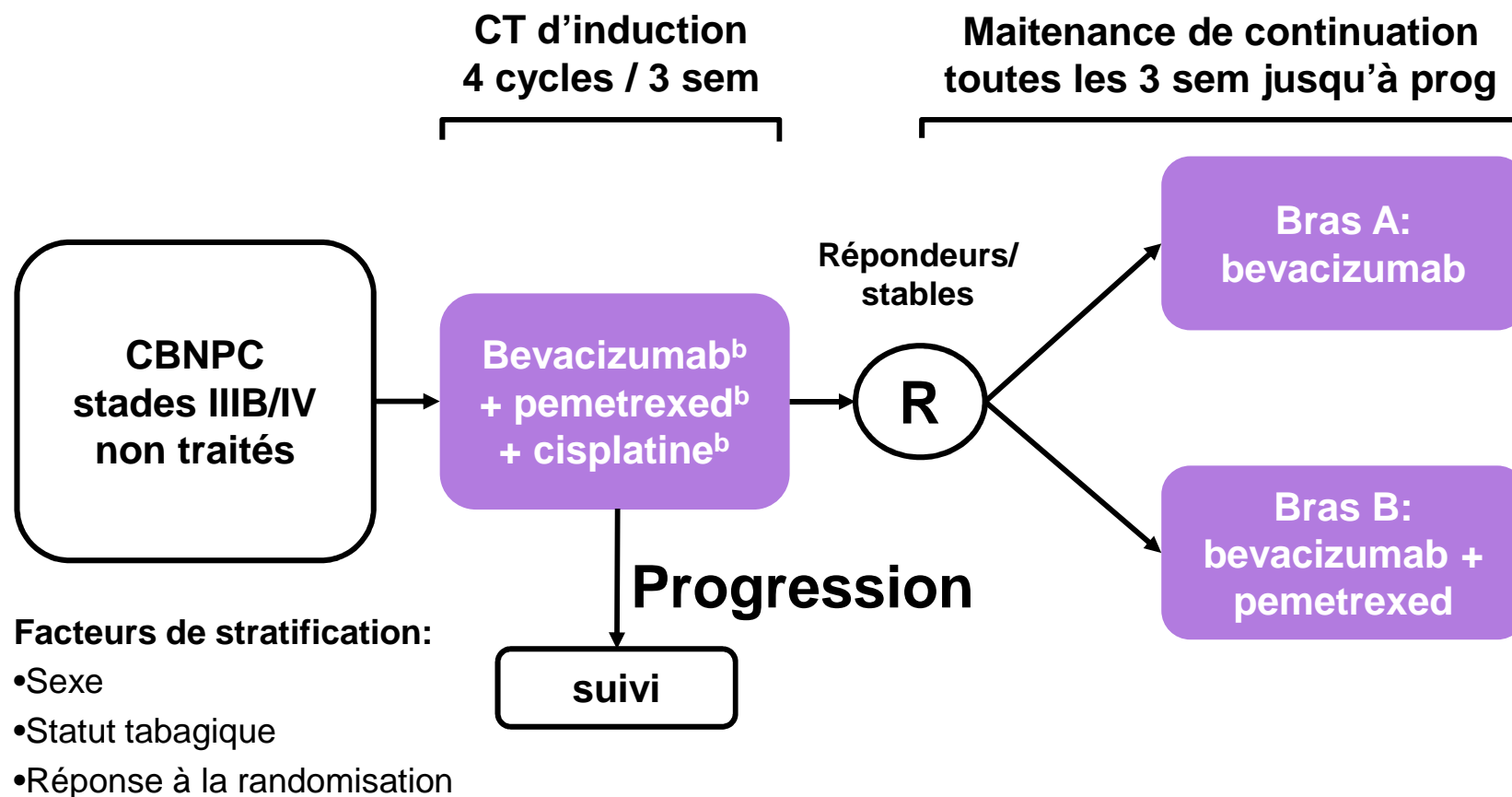


## SSP

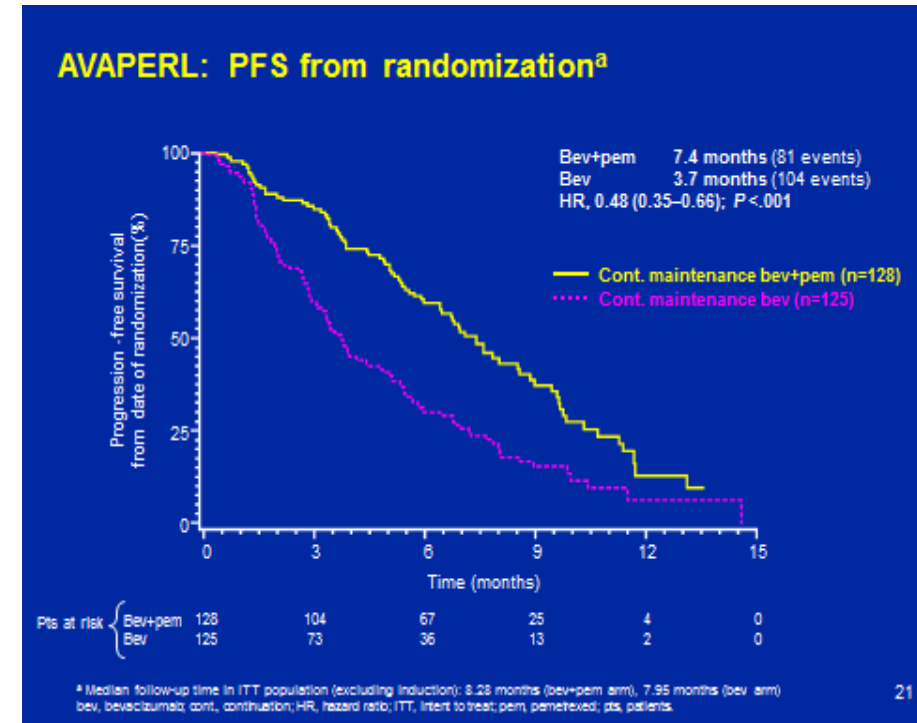
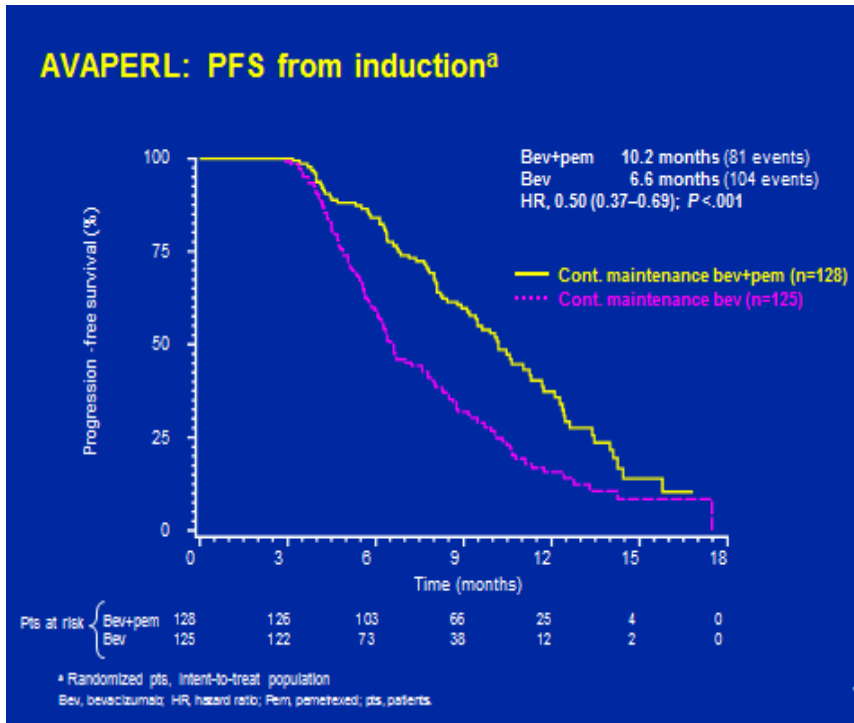


# Double maintenance bevacizumab + pemetrexed

## Essai AVAPERL:



# Essai AVAPERL



## En pratique: bevacizumab et CBNPC

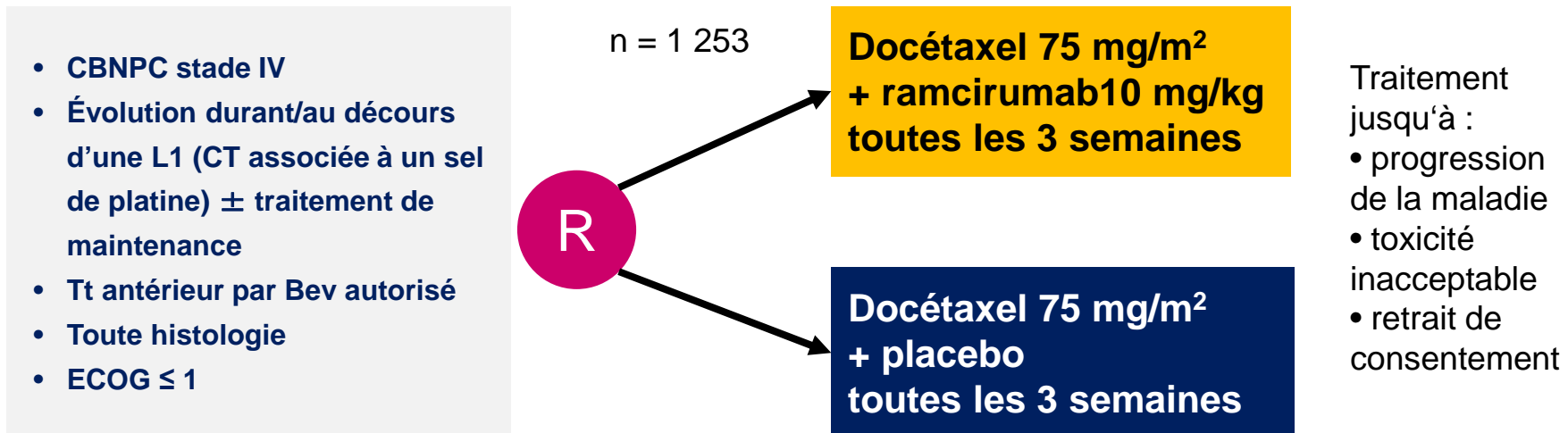
- Bevacizumab + doublet à base de platine > doublet à base de platine (RO, SSP dans 2 études et SG dans 1 étude + méta-analyse)
- Sélection des patients (25 à 30% dans notre pratique)
  - CBNPC non-épidermoïdes stades IV,
  - Patients PS = 0 ou 1
  - Patients < 65 ou 70 ans
  - Métastases cérébrales asymptomatiques (Etudes PASSPORT, BRAIN)
  - Pas d'hémoptysie
  - Pas d'HTA ou TA contrôlée
  - Exclusion des tumeurs centrales:
    - Critères radiologiques (F.Barlési et al. Ann Oncol 2010; 21: 1682-86)
  - Pas d'excavation (A. Sandler et al. J Clin Oncol 2009; 27: 1405-12)

## En pratique: bevacizumab et CBNPC

- Critères radiologiques d'inéligibilité:
  - Tumeurs centrales (pas les ADP en l'absence de rupture capsulaire)
  - Contact avec artère proximale  $> 180^\circ$
  - Invasion trachéale ou des troncs souches
- Critères justifiant avis/examens complémentaires:
  - Contact de  $360^\circ$  avec VP ou AP segmentaire
  - Atélectasie
  - Cavité/nécrose
- Avis/examens:
  - RCP avec radiologues, coupes coronales, CT-3D

# Étude REVEL : docétaxel + ramucirumab vs docétaxel + placebo en 2<sup>ème</sup> ligne

- Ramcicumab = Ac monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre le récepteur VEGFR-2
- AMM en TT de 2<sup>ème</sup> ligne dans les cancers gastriques



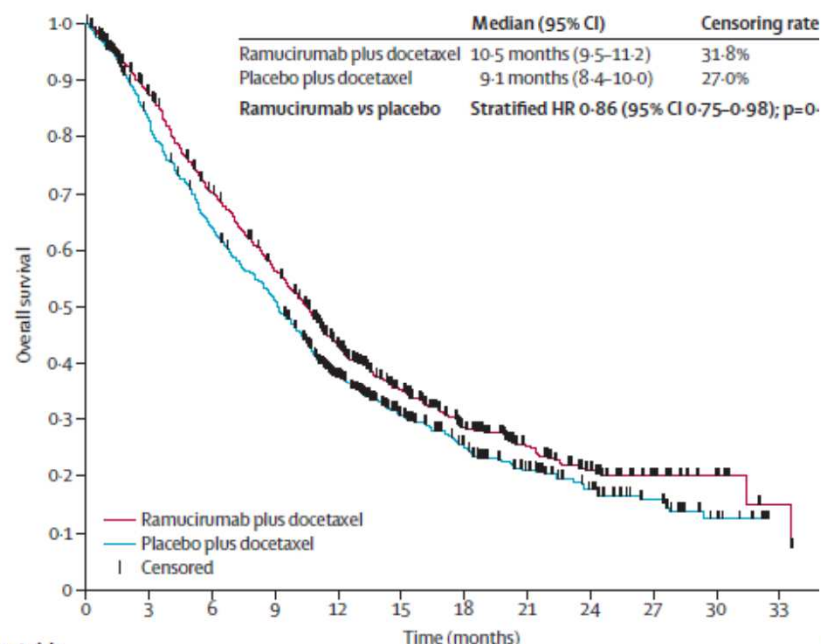
- Facteurs de stratification :
  - ECOG PS
  - Sexe
  - Traitement de maintenance antérieur
  - Zone géographique

### Critère principal :

- survie globale (n = 869 événements)

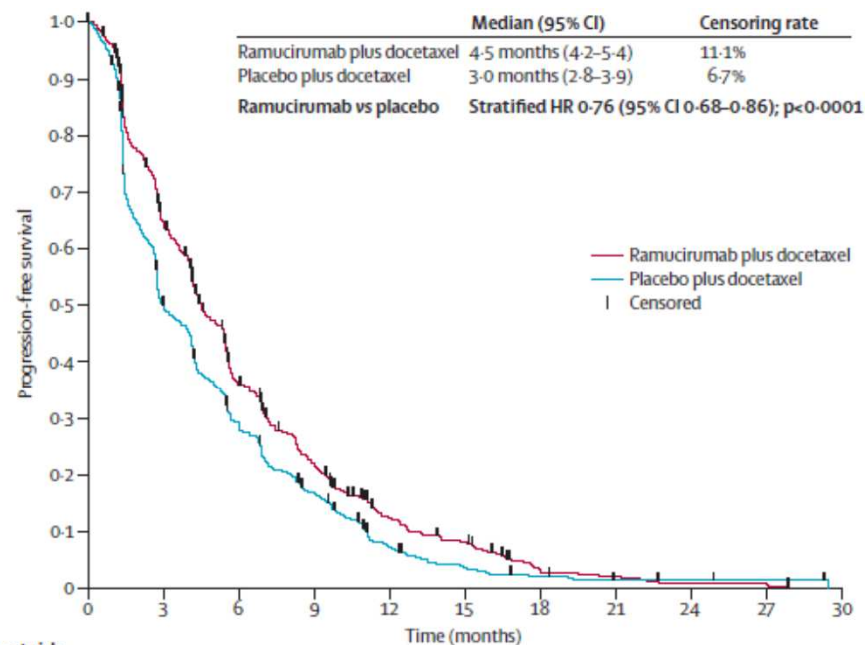
# Étude REVEL : docétaxel + ramucirumab vs docétaxel + placebo en 2<sup>ème</sup> ligne

## Survie globale



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Number at risk	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2
Ramucirumab plus docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2
Placebo plus docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0

## SSP

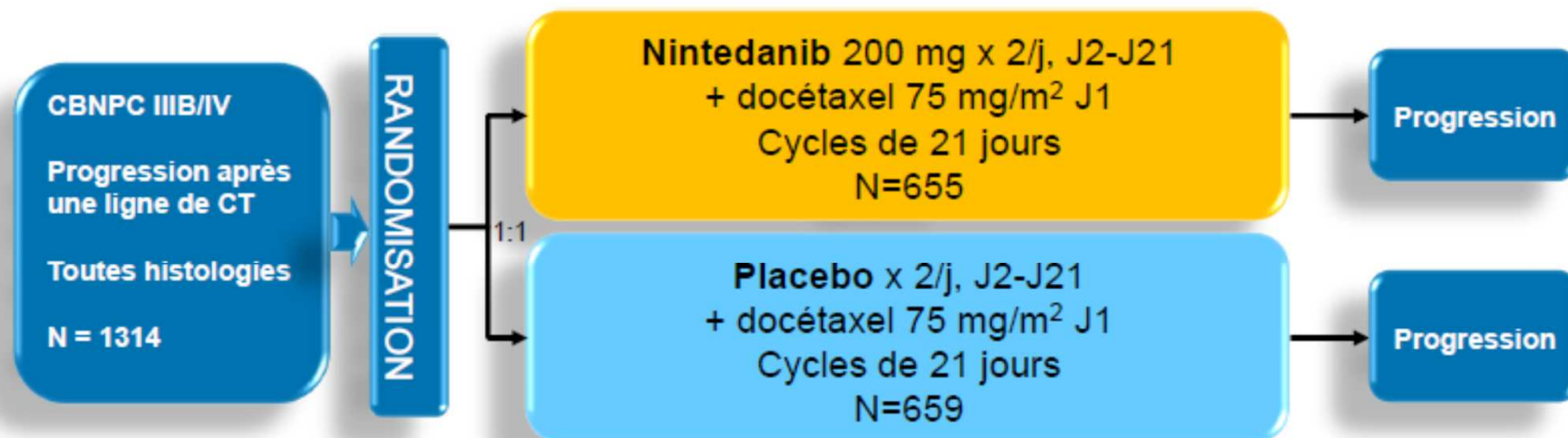


	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Number at risk	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Ramucirumab plus docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo plus docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Epidermoïdes	Doc + Ram	Doc + placebo	HR (IC 95%)
Médiane SG (Mois)	9,5	8,2	0,88 (0,69-1,13)

# Etude LUME-LUNG 1: docetaxel + nintedanib vs docetaxel + placebo en 2<sup>ème</sup> ligne

- Nintedanib = inhibiteur de TK multicible, anti-angiogénique, actif sur VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR  $\alpha$  et  $\beta$ , RET.

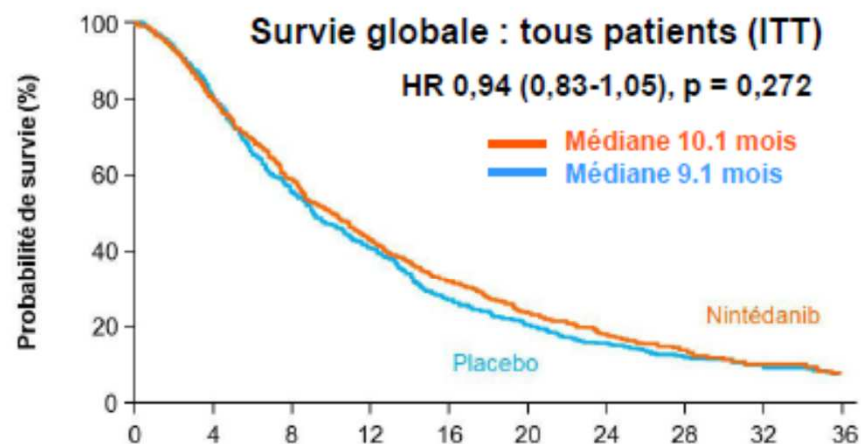
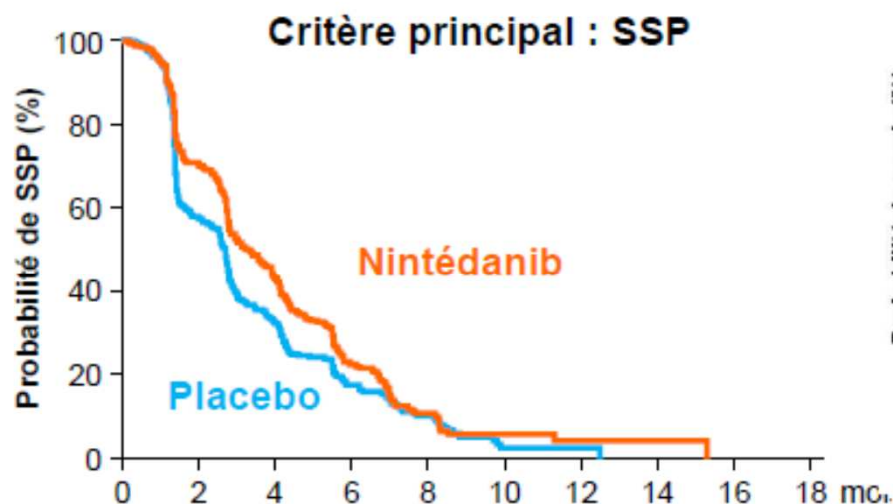


Objectif principal : survie sans progression  
Objectifs secondaires : survie, réponse, tolérance, qualité de vie

Nombre de cycles de docétaxel non limité  
Monothérapie autorisée après  $\geq 4$  cycles

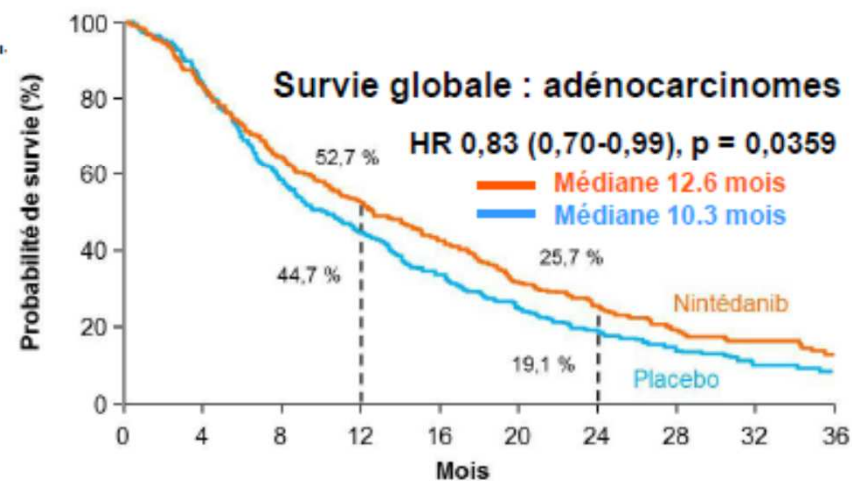


# Etude LUME-LUNG 1: docetaxel + nintédanib vs docetaxel + placebo en 2<sup>ème</sup> ligne



	Nintédanib + docétaxel (n = 565)	Placebo + docétaxel (n = 569)
Événements, n (%)	339 (60)	375 (66)
Médiane SSP, mois	3,4	2,7
HR (IC95)	0,79 (0,68-0,92), p = 0,0019	

SSP: survie sans progression



# Autres agents anti-angiogéniques

## TKis VEGFR en première ligne

	Cibles	Design	SSP	SG
Cediranib BR24	VEGFR1-3 PDGFR-β FGFR1, C-Kit	Carbo-paclitaxel + cediranib vs Carbo-paclitaxel	négatif	négatif
Cediranib BR29	VEGFR1-3 PDGFR-β FGFR1, C-Kit	Carbo-paclitaxel + cediranib vs Carbo-paclitaxel	négatif	négatif
Sorafenib ESCAPE	VEGFR2-3 PDGFR-β C-Kit, Raf, Flt-3	Carbo-paclitaxel + sorafenib vs Carbo-paclitaxel	négatif	négatif
Sorafenib NExUS	VEGFR2-3 PDGFR-β C-Kit, Raf, Flt-3	Cisplatine-gem + sorafenib vs cisplatine-gem	6 mois vs 5,5 mois HR=0,83; p=0,008	négatif
Motesanib MONET1	VEGFR1-3 PDGFR-β C-Kit, RET	Carbo-paclitaxel + motesanib vs Carbo-paclitaxel	5,6 mois vs 5,4 mois HR=0,79; p<0,001	négatif

# Autres agents anti-angiogéniques

TKis VEGFR en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne

	Cibles	Design	SSP	SG
Vandetanib ZODIAC	VEGFR1-2 RET EGFR	docetaxel + vandetanib vs docetaxel	4 mois vs 3,2 mois HR = 0,79 p=<0,0001	négatif
Vandetanib ZEAL	VEGFR1-2 RET EGFR	Pemetrexed + vandetanib vs pemetrexed	négatif	négatif
Vandetanib ZEPHYR	VEGFR1-2 RET EGFR	Vandetanib vs placebo	1,9 mois vs 1,8 mois HR=0,63; p< 0,001	négatif
Vandetanib ZEST	VEGFR1-2 RET EGFR	Vandetanib vs ezrlotinib	négatif	négatif
Sorafenib MISSION	VEGFR2-3 PDGFR-β C-Kit, Raf, Flt-3	Sorafenib vs placebo	84 jours vs 43 jours HR=0,61; p<0,0001	négatif
Sunitinib	VEGFR2-3 PDGFR-β RET	Sunitinib + erlotinib vs erlotinib	3,6 mois vs 2 mois HR = 0,81; p=0,0023	négatif

# Etude FLEX: chimiothérapie + cetuximab vs chimiothérapie

1688 patients screenés

1442 EGFR +

1125 randomisés

EGFR IHC +  
PS 0-2  
Stade IIIB plèvre  
Stade IV  
Strat. PS / stade

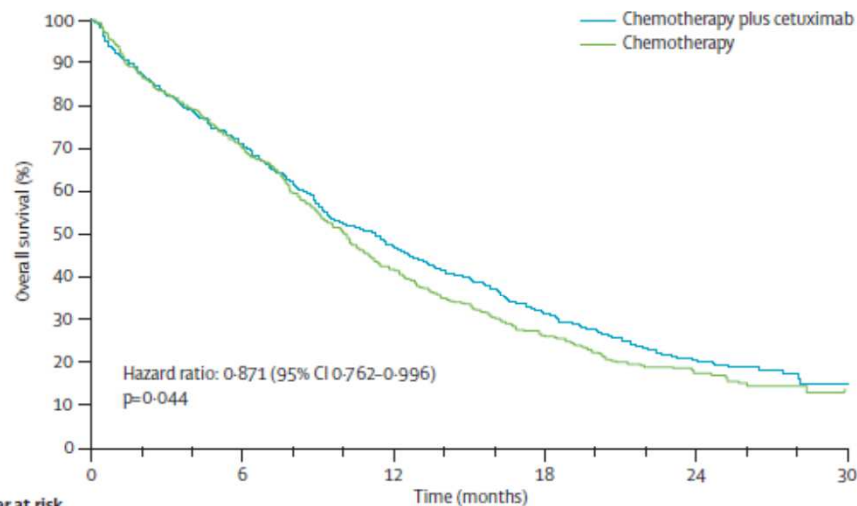
**R**

**CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> J1 + Vin. 25 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8  
Cycles toutes les 3 semaines  
+ Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> puis 250 mg/m<sup>2</sup> / sem  
jusqu'à progression ou toxicités**

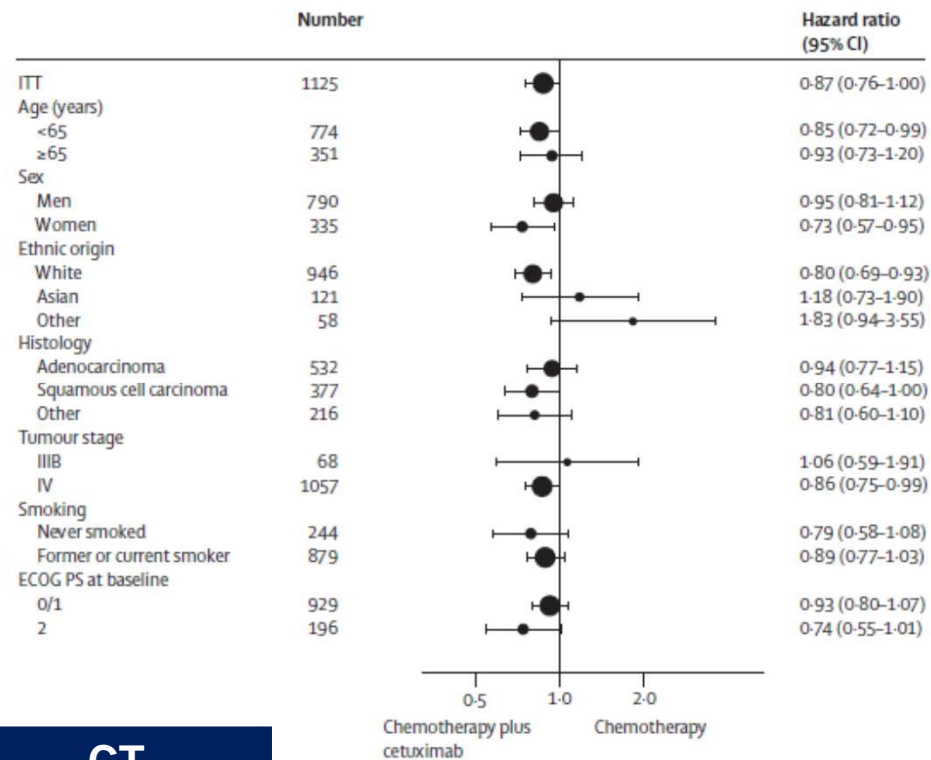
**CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> J1 + Vin 25mg/m<sup>2</sup> J1 et 8  
Cycles toutes les 3 semaines**

→ Objectif principal: survie globale

# Etude FLEX: survie globale



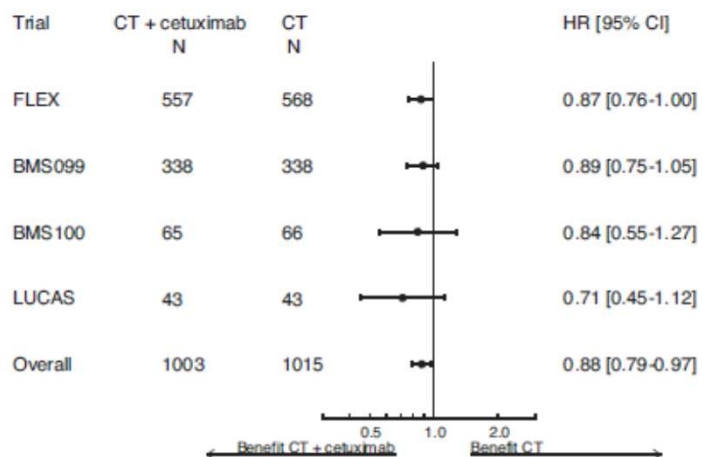
Number at risk	0	6	12	18	24	30
Chemotherapy plus cetuximab	557	383	251	155	53	3
Chemotherapy	568	383	225	134	48	0



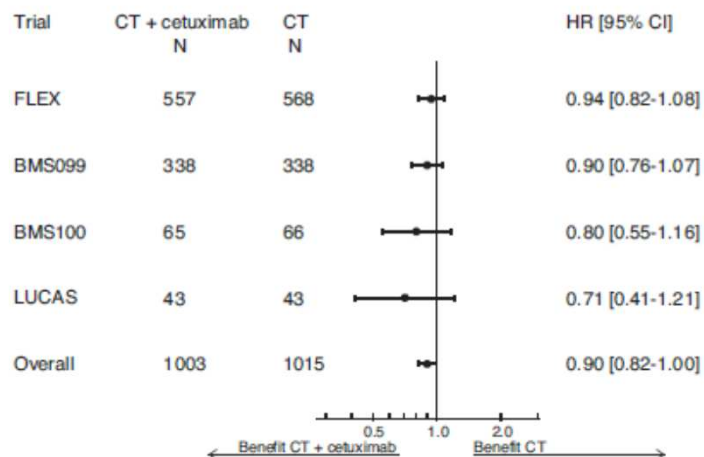
	CT + cetux	CT
<b>Médiane SG (mois)</b>	<b>11,3</b>	<b>10,1</b>
<b>Survie à 1 an (%)</b>	<b>47</b>	<b>42</b>

# Méta-analyse essais chimio + cetuximab vs chimio

(A) Overall survival  
ITT population



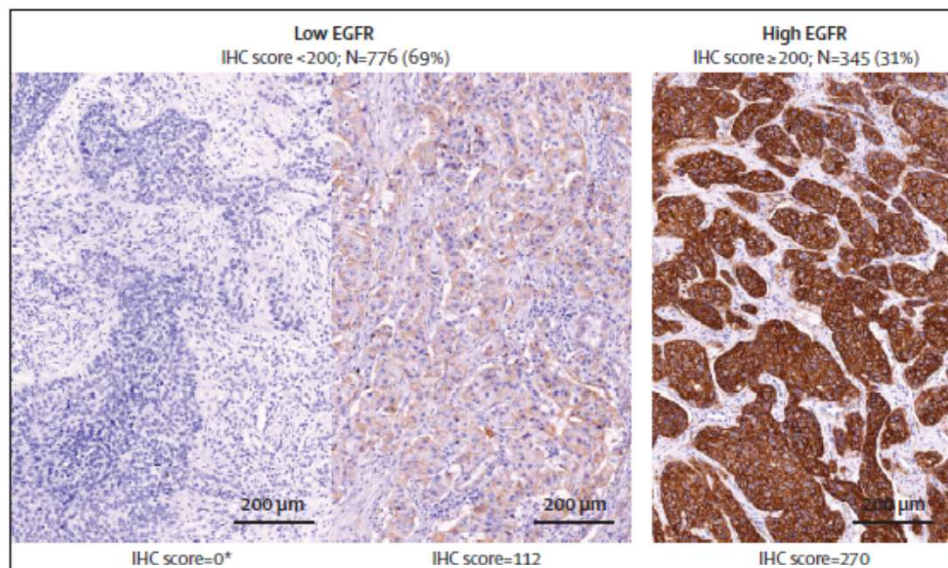
(B) Progression-free survival  
ITT population



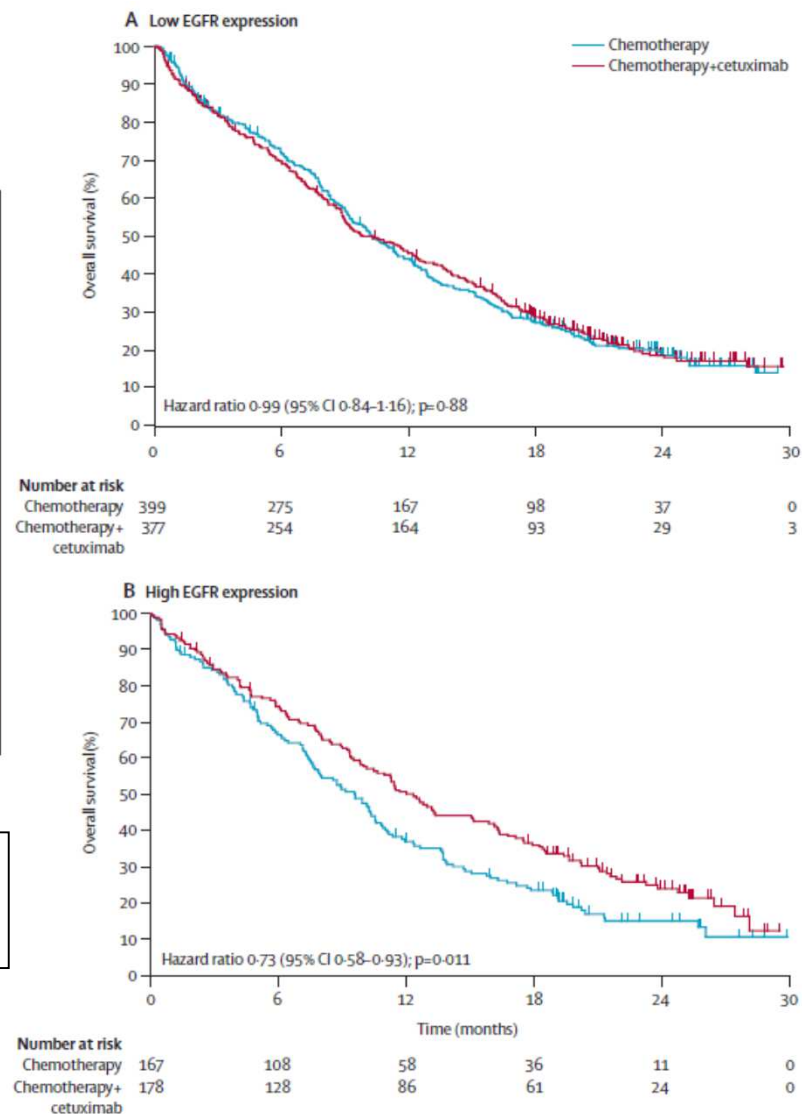
Characteristic, n (%)	Chemotherapy plus cetuximab, n = 1003	Chemotherapy alone, n = 1015
Age		
<65 years	622 (62)	625 (62)
≥65 years	381 (38)	390 (38)
Sex, n (%)		
Male	635 (63)	673 (66)
Female	368 (37)	342 (34)
Tumor histology		
Adenocarcinoma	478 (48)	506 (50)
Squamous cell carcinoma	289 (29)	284 (28)
Other	236 (24)	225 (22)
Tumor stage		
IIIB	67 (7)	81 (8)
IV	936 (93)	934 (92)
ECOG PS at baseline <sup>a</sup>		
0/1	902 (90)	905 (89)
2	97 (10)	107 (11)
Missing	4 (0.4)	3 (0.3)
Ethnicity		
Caucasian	859 (86)	878 (87)
Asian	70 (7)	72 (7)
Other	74 (7)	65 (6)
Smoking status		
Smoker	413 (41)	368 (36)
Former smoker	387 (39)	446 (44)
Never smoker	159 (16)	157 (15)
Missing <sup>b</sup>	44 (4)	44 (4)



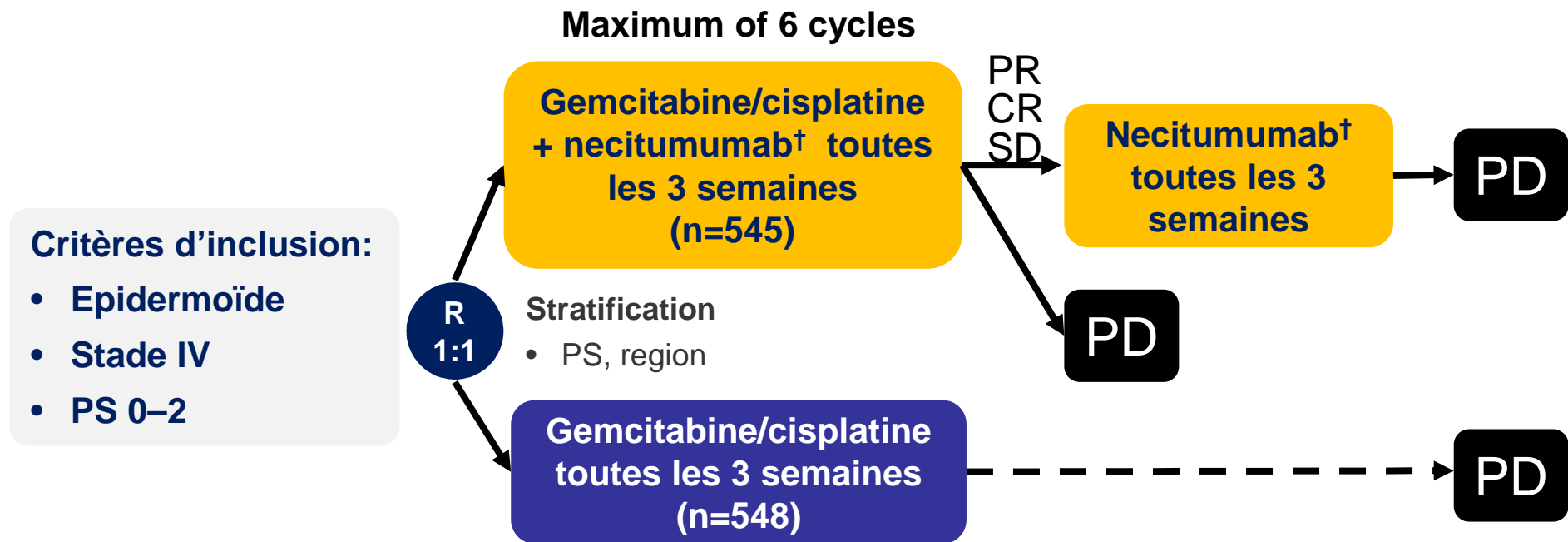
# Etude FLEX: survie globale selon l'expression d'EGFR en IHC



**Faible expression EGFR si score < 200**  
**Forte expression EGFR si score > 200**



# Cisplatine-gemcitabine + necitumumab vs cisplatine-gemcitabine (étude SQUIRE)



**Objectif principal**

- Survie globale

**Objectifs secondaires:**

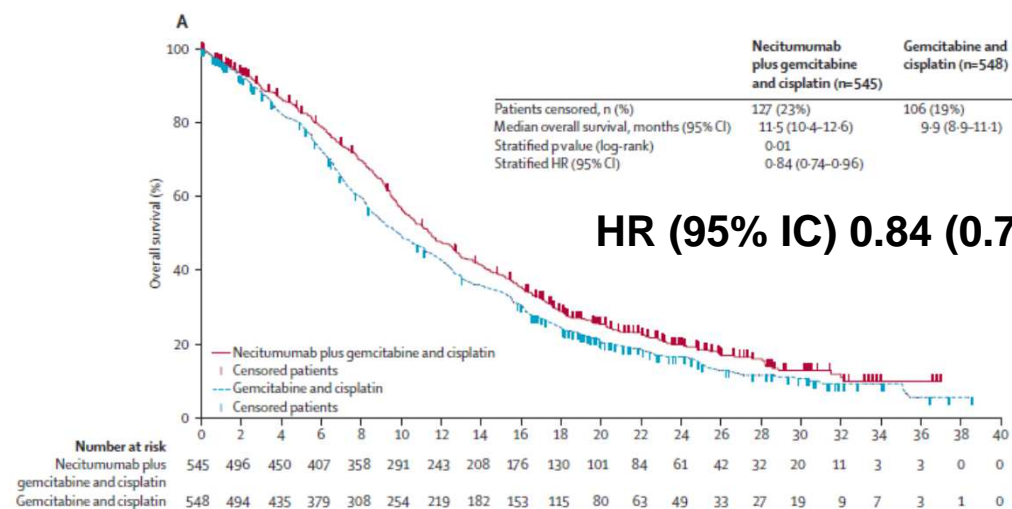
- SSP, Réponse, toxicités

\*Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> IV J1 et 8, cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> IV J1; †necitumumab 800 mg IV J1 and 8

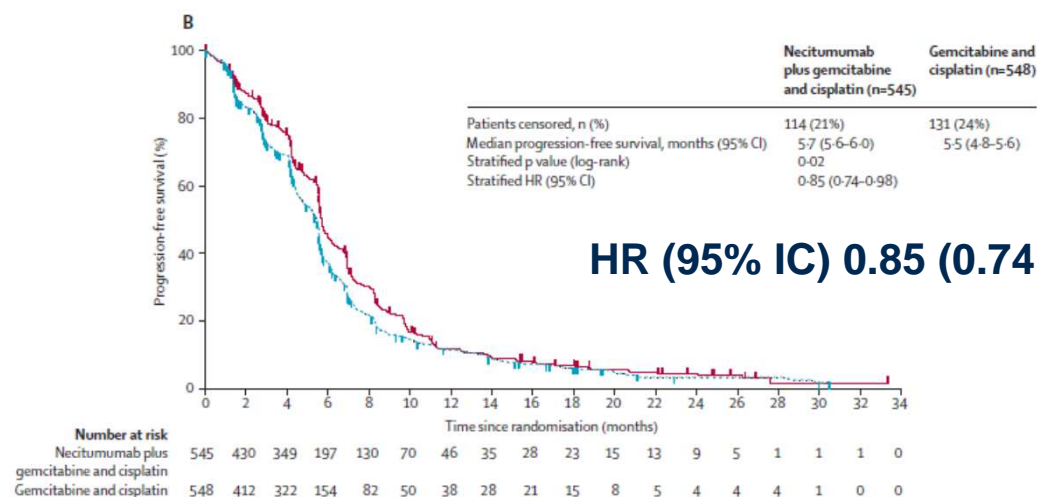


# Cisplatine-gemcitabine + necitumumab vs cisplatine-gemcitabine (étude SQUIRE)

SG



SSP



# Traitement de seconde ligne patients sans addiction oncogénique

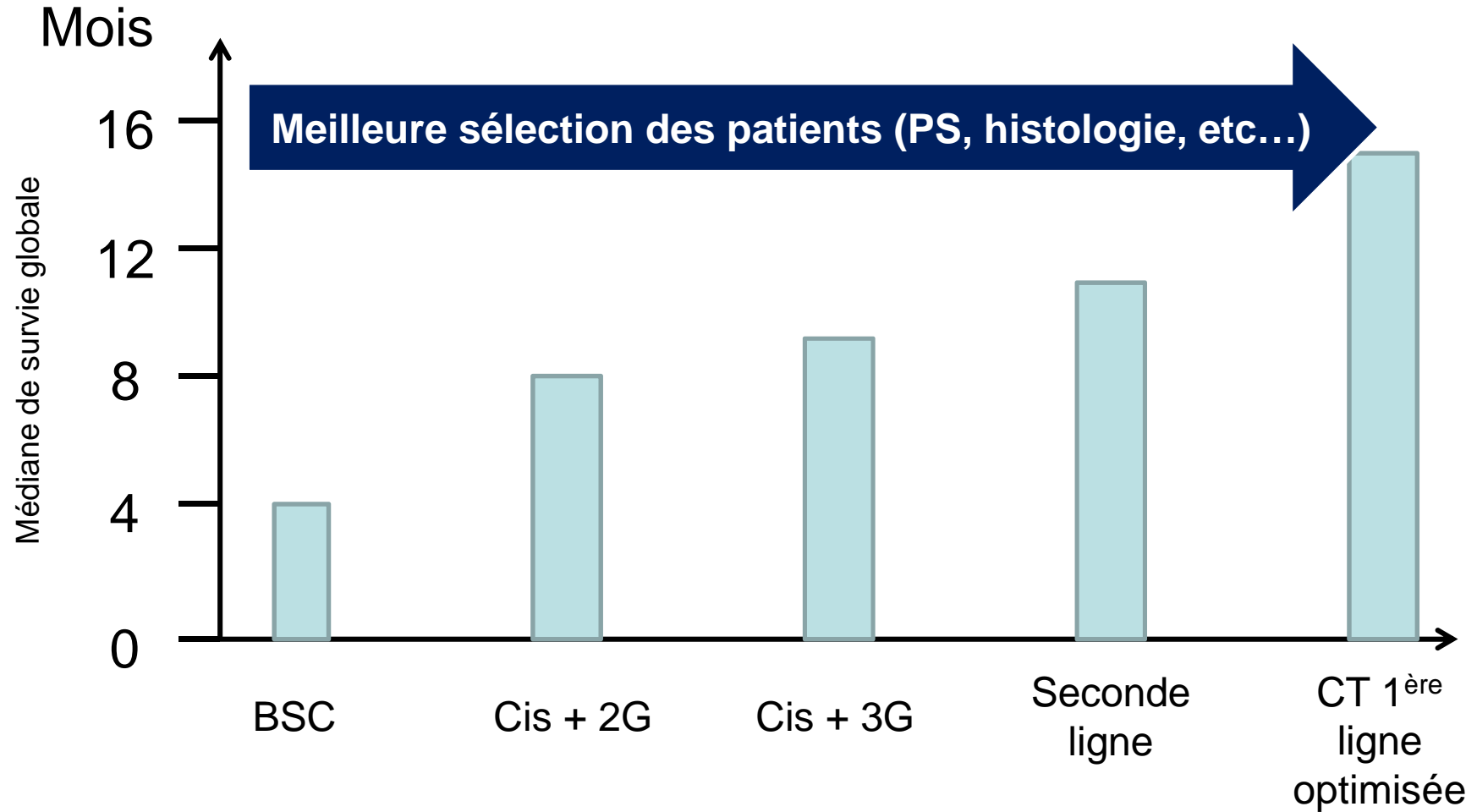
## Protocoles recommandés en seconde ou troisième ligne dans les formes métastatiques de carcinomes épidermoïdes

- ✓ **NIVOLUMAB** : 3 mg/kg toutes les deux semaines chez les cancers épidermoïdes, PS 0 ou 1
- ✓ **DOCETAXEL** 75 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours
- ✓ **ERLOTINIB** 150 mg/j

## Protocoles recommandés en seconde ou troisième ligne dans les formes métastatiques de cancers non-épidermoïdes

- ✓ **DOCETAXEL** 75 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours
- ✓ **PEMETREXED** 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours sous couvert d'acide folique et de vitamine B12
- ✓ **NIVOLUMAB** : 3 mg/kg toutes les deux semaines, PS 0 ou 1
- ✓ **ERLOTINIB** 150 mg/j

# Evolution des résultats



1960

1970

1980

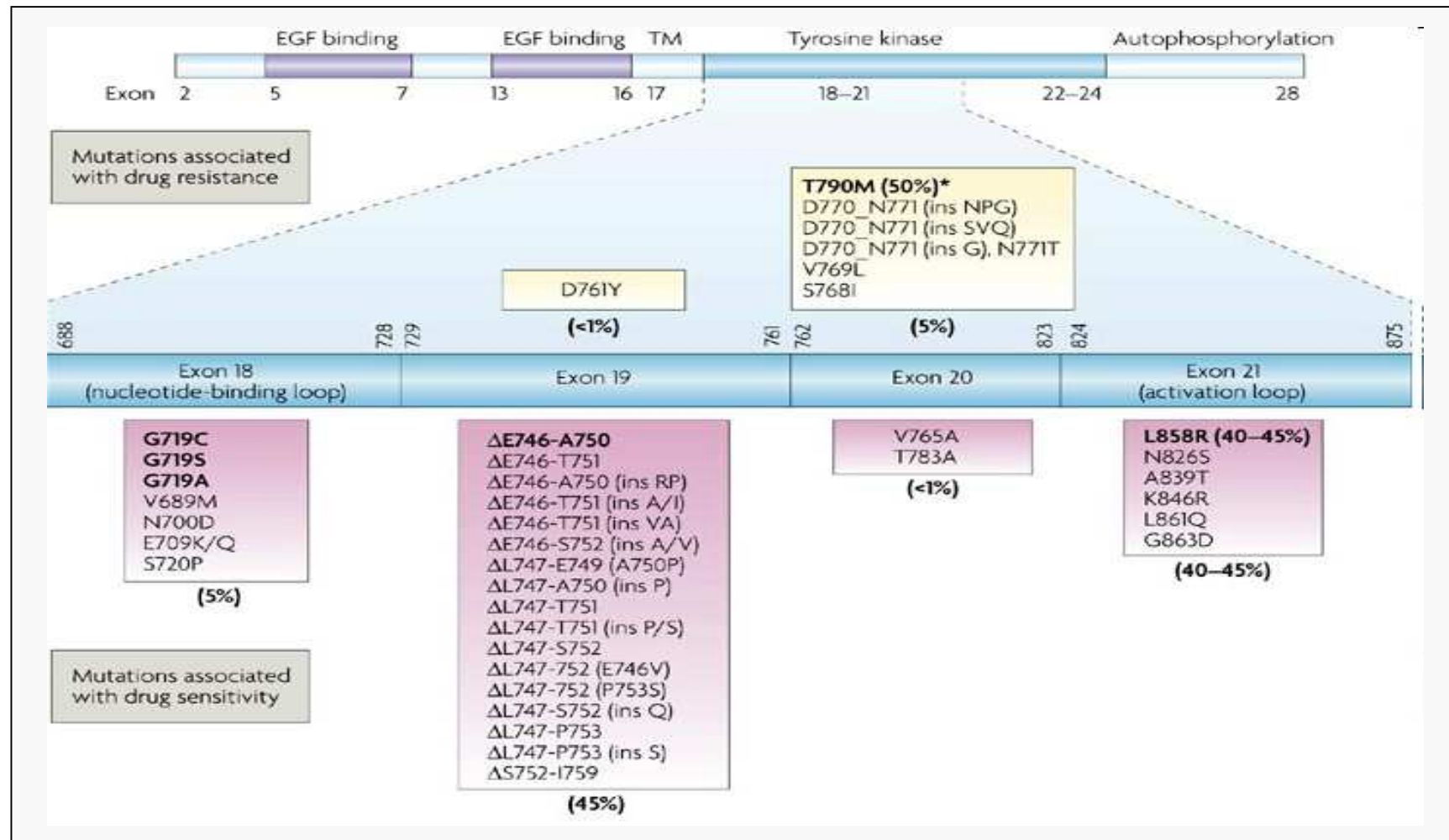
1990

2000

2010

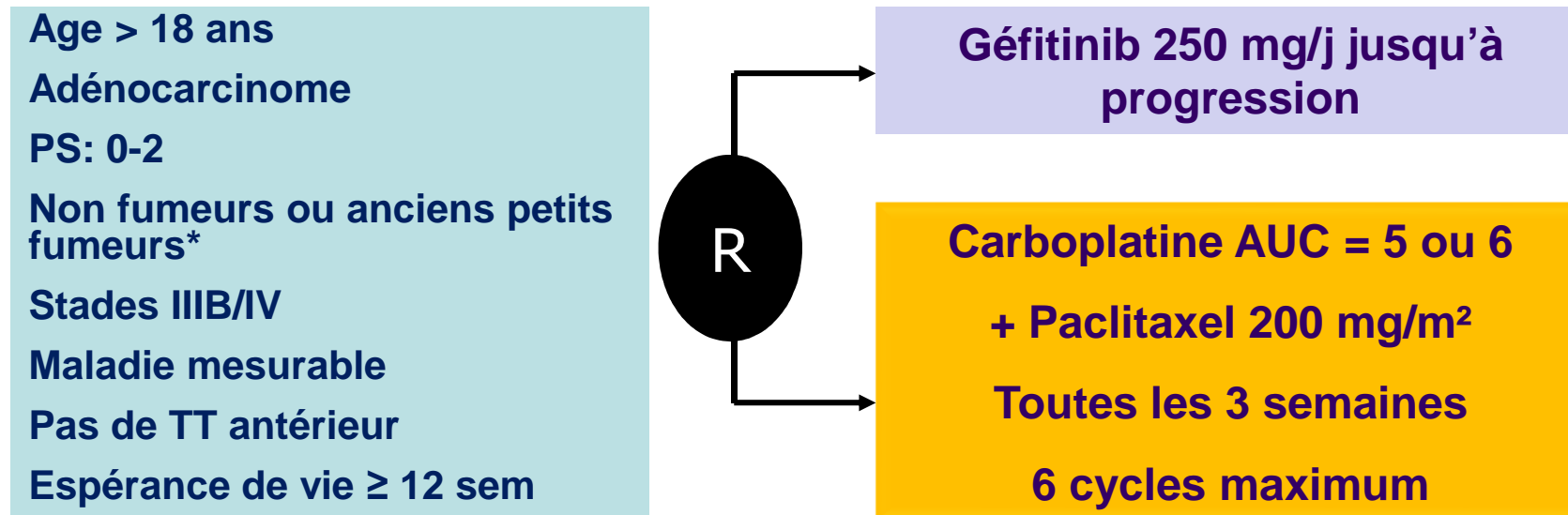
# **CBNPC avec « addiction oncogénique »**

# Mutations du domaine tyrosine kinase de l'EGFR



# Etude IPASS

Etude réalisée uniquement sur population asiatique



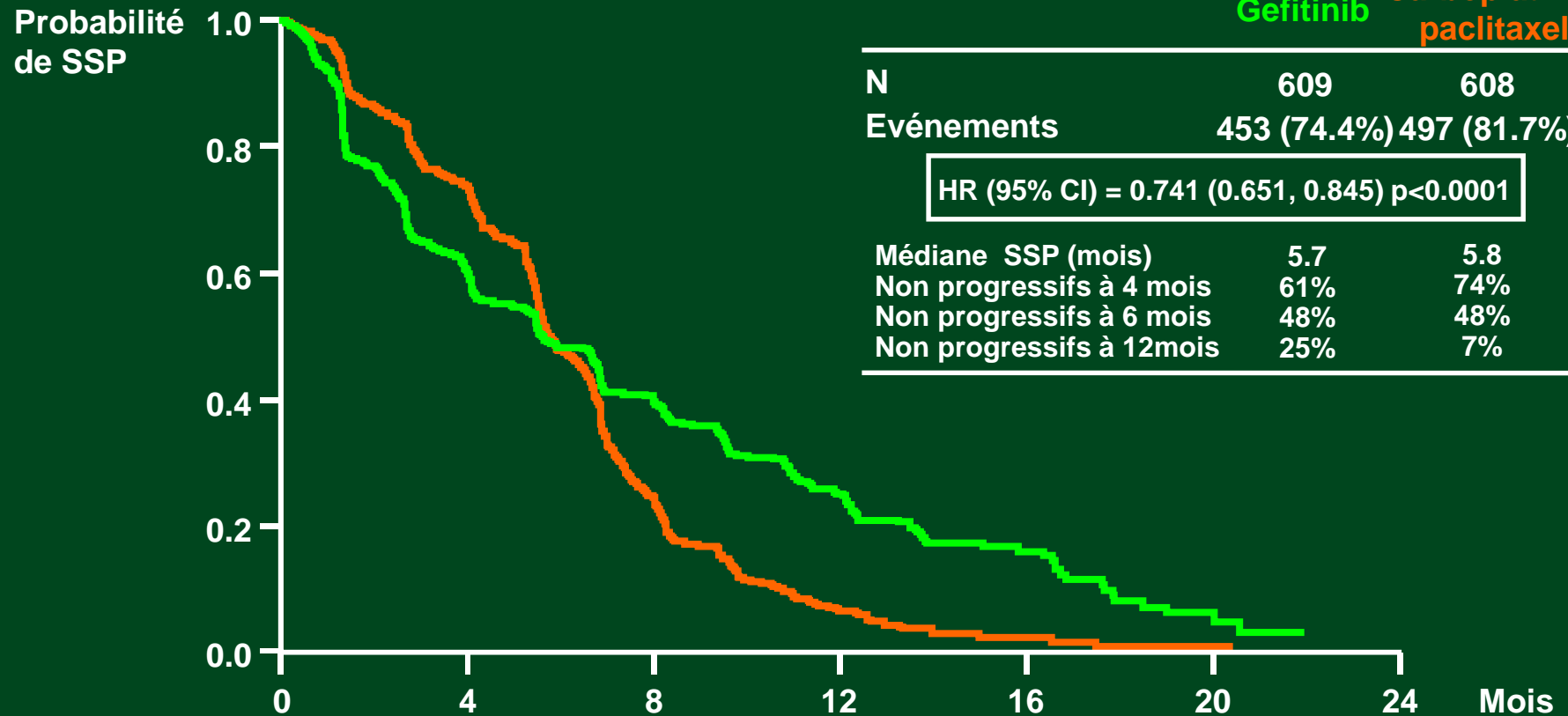
\*Non fumeurs: < 100 cigarettes sur toute la vie

Anciens petits fumeurs: arrêt  $\geq$  15 ans et consommation  $\leq$  10 paquets-année

**Etude de non-infériorité; critère principal = SSP**

# IPASS

## Survie sans Progression

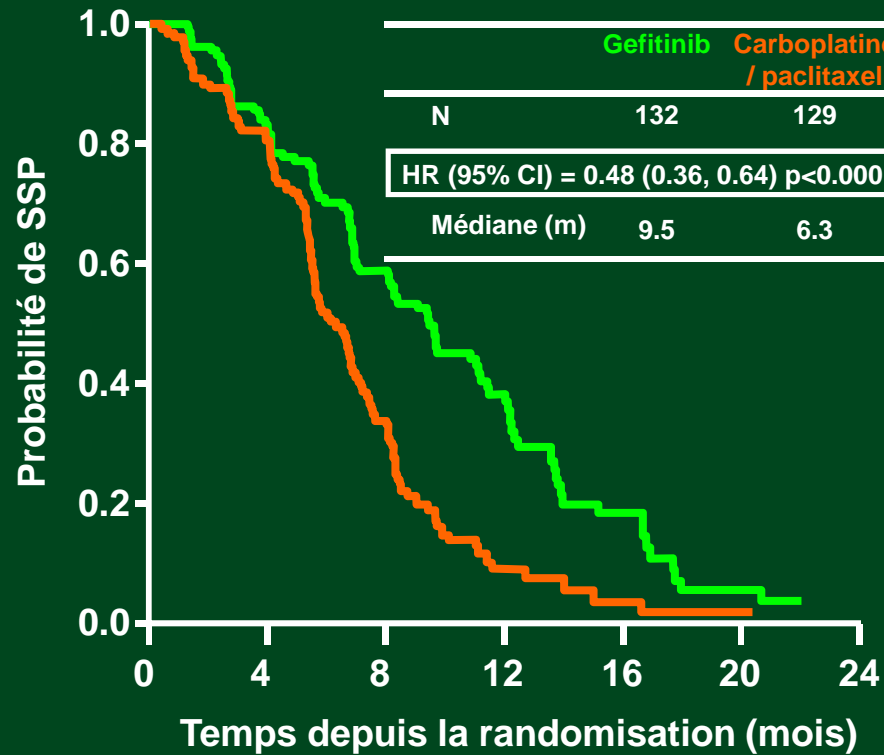


Primary Cox analysis with covariates; ITT population  
HR <1 implies a lower risk of progression on gefitinib  
ITT, intent-to-treat

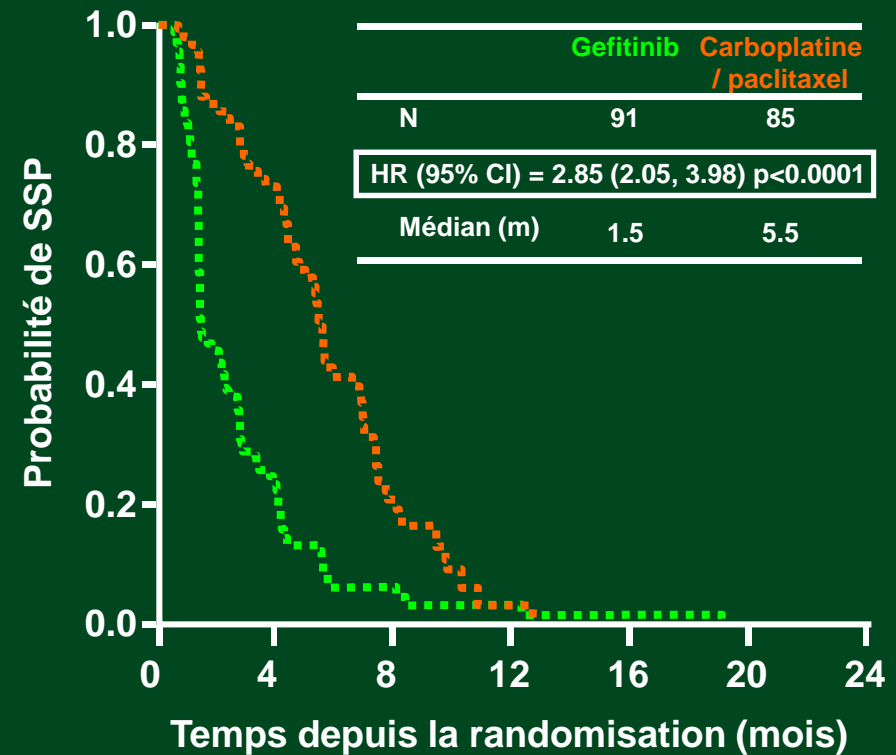
# IPASS

## Analyse programmée de la SSP suivant la mutation EGFR

EGFR M+



EGFR M-



Primary Cox analysis with covariates; intent-to-treat (ITT) population  
 Hazard ratio (HR) <1 implies a lower risk of progression on gefitinib

Mok TS. et al. NEJM 2009; 361: 947-57



# TKis *EGFR* vs chimiothérapie en première ligne

Etudes	Médicament	EGFR Mut + (N)	RO % Tki vs CT	SSP HR, IC 95%	SSP (mois) Tki vs CT	SG HR, IC95%	SG (mois) Tki vs CT
IPASS	Gefitinib	261	71,2% vs 47,3%	0,48 (0,36 - 0,64)	9,5 vs 6,3	1 (0,76 - 1,33)	21,6 vs 21,9
First-SIGNAL	Gefitinib	42	84,6% vs 37,5%	0,544 (0,31 - 1,22)	8 vs 6,3	0,932 (0,72 - 1,21)	22,3 vs 22,9
WJTOG 3405	Gefitinib	172	62,1% vs 32,2%	0,49 (0,34 - 0,71)	9,2 vs 6,3	1,638 (0,75 - 3,58)	30,9 vs NR
NEJ002	Gefitinib	230	73,7% vs 30,7%	0,30 (0,22 - 0,41)	10,8 vs 5,4	—	30,5 vs 23,6
OPTIMAL	Erlotinib	165	83% vs 36%	0,16 (0,10 - 0,26)	13,1 vs 4,6	1,19 (0,83 - 1,71)	22,8 vs 27,2
EURTAC	Erlotinib	174	55% vs 11%	0,37 (0,25 - 0,52)	9,7 vs 5,2	1,04 (0,65 - 1,68)	19,3 vs 19,5
ENSURE	Erlotinib	217	62,7% vs 33,6%	0,34 (0,22 - 0,51)	11 vs 5,5	0,91 (0,63 - 1,31)	26,3 vs 25,5
LUX-LUNG 3	Afatinib	345	56% vs 23%	0,58 (0,43 - 0,78)	11,1 vs 6,9	0,88 (0,66 - 1,17)	28,2 vs 28,2
LUX-LUNG 6	Afatinib	364	66,9% vs 23%	0,28 (0,20 - 0,39)	11 vs 5,6	0,93 (0,72 - 1,22)	23,1 vs 23,5

*Mok TS. et al. NEJM 2009. Han JY. et al. JCO 2012. Mitsudomi T. et al. Lancet Oncol 2010. Maemondo M. et al. NEJM 2010. Zhou C. et al. Lancet Oncol 2011. Rosell R. et al. Lancet Oncol 2012. Sequist LV. Et al. JCO 2013. Wu YL. et al. Lancet Oncol 2014.*

# TKis *EGFR* vs chimiothérapie en première ligne

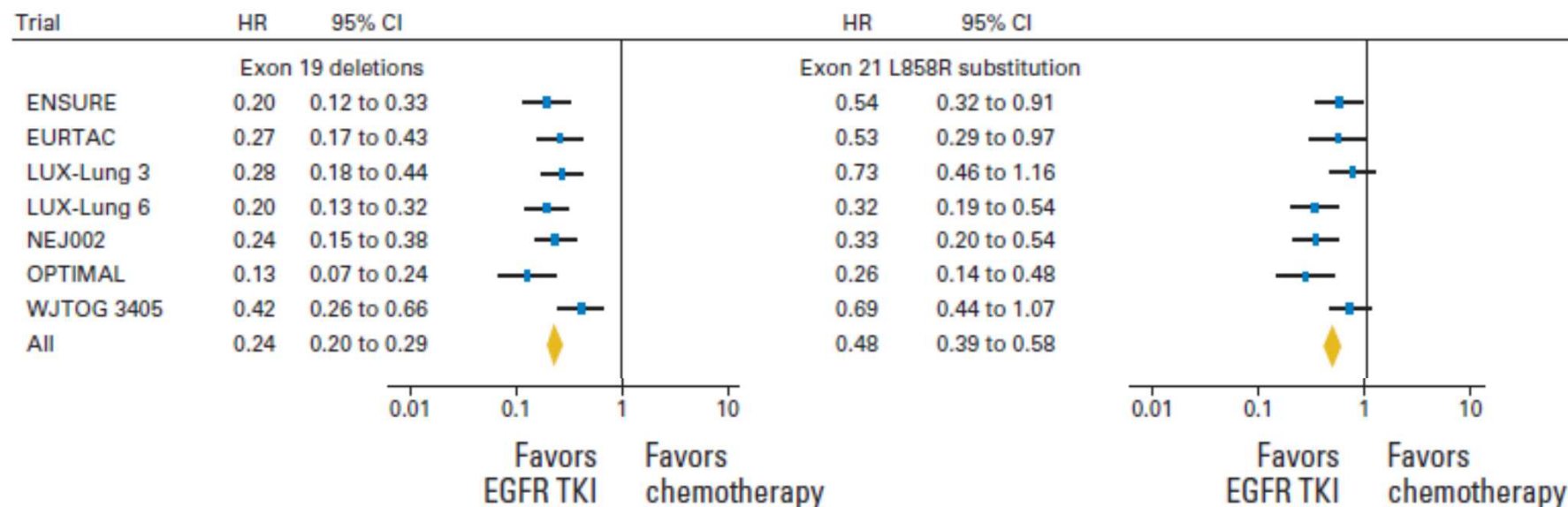
Etudes	Médicament	EGFR Mut + (N)	RO % Tki vs CT	SSP HR, IC 95%	SSP (mois) Tki vs CT	SG HR, IC95%	SG (mois) Tki vs CT
IPASS	Gefitinib	261	71,2% vs 47,3%	0,48 (0,36 - 0,64)	9,5 vs 6,3	1 (0,76 – 1,33)	21,6 vs 21,9
First-SIGNAL	Gefitinib	42	84,6% vs 37,5%	0,544 (0,31 – 1,22)	8 vs 6,3	0,932 (0,72 – 1,21)	22,3 vs 22,9
WJTOG 3405	Gefitinib	172	62,1% vs 32,2%	0,49 (0,34 – 0,71)	9,2 vs 6,3	1,638 (0,75 – 3,58)	30,9 vs NR
NEJ002	Gefitinib	230	73.7% vs 30.7%	0,30 (0,22 – 0,41)	10,8 vs 5,4	–	30,5 vs 23,6
OPTIMAL	Erlotinib	165	83% vs 36%	0,16 (0,10 – 0,26)	13,1 vs 4,6	1,19 (0,83 – 1,71)	22,8 vs 27,2
EURTAC	Erlotinib	174	55% vs 11%	0,37 (0,25 – 0,52)	9,7 vs 5,2	1,04 (0,65 – 1,68)	19,3 vs 19,5
ENSURE	Erlotinib	217	62,7% vs 33,6%	0,34 (0,22 – 0,51)	11 vs 5,5	0,91 (0,63 – 1,31)	26,3 vs 25,5
LUX-LUNG 3	Afatinib	345	56% vs 23%	0,58 (0,43 – 0,78)	11,1 vs 6,9	0,88 (0,66 – 1,17)	28,2 vs 28,2
LUX-LUNG 6	Afatinib	364	66,9% vs 23%	0,28 (0,20 – 0,39)	11 vs 5,6	0,93 (0,72 – 1,22)	23,1 vs 23,5

*Mok TS. et al. NEJM 2009. Han JY. et al. JCO 2012. Mitsudomi T. et al. Lancet Oncol 2010. Maemondo M. et al. NEJM 2010. Zhou C. et al. Lancet Oncol 2011. Rosell R. et al. Lancet Oncol 2012. Sequist LV. Et al. JCO 2013. Wu YL. et al. Lancet Oncol 2014.*

# Méta-analyse des essais TKi vs chimiothérapie: SSP

SSP: HR = 0,37 (IC95%: 0,32 – 0,42; p < 0,001)

**Délétion exon 19 vs mutation L858R exon 21**



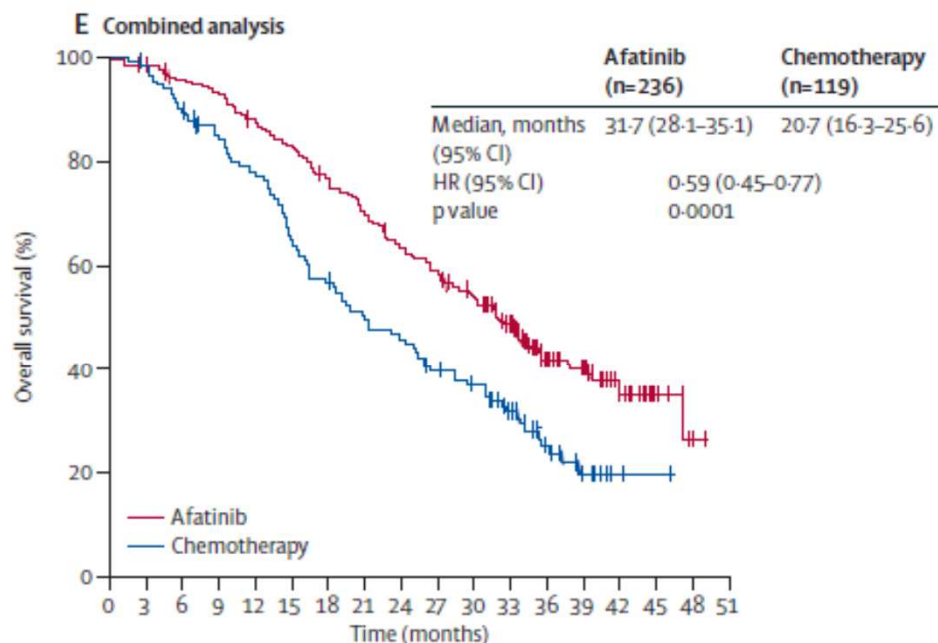
SSP del 19: HR = 0,24 (IC95%: 0,20 – 0,29; p < 0,001)

SSP exon 21: HR = 0,48 (IC95%: 0,39 – 0,58; p < 0,001)

# Analyse regroupée des études LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6

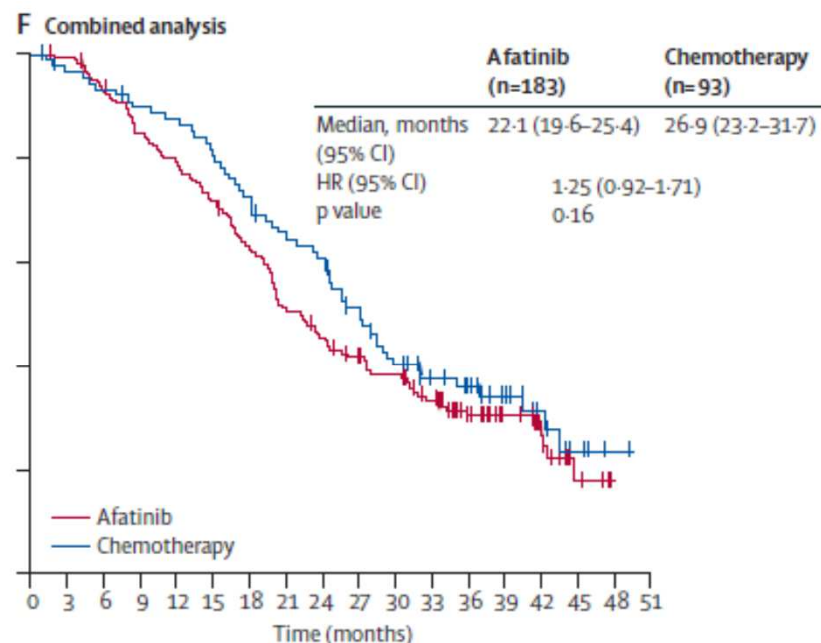
Survie globale del exon 19

Survie globale mutation L858R exon 21



Number at risk

Afatinib	236	230	223	217	202	192	173	160	145	131	117	90	50	38	22	6	1	0
Chemotherapy	119	113	103	95	87	72	63	55	51	43	38	27	14	9	1	1	0	0

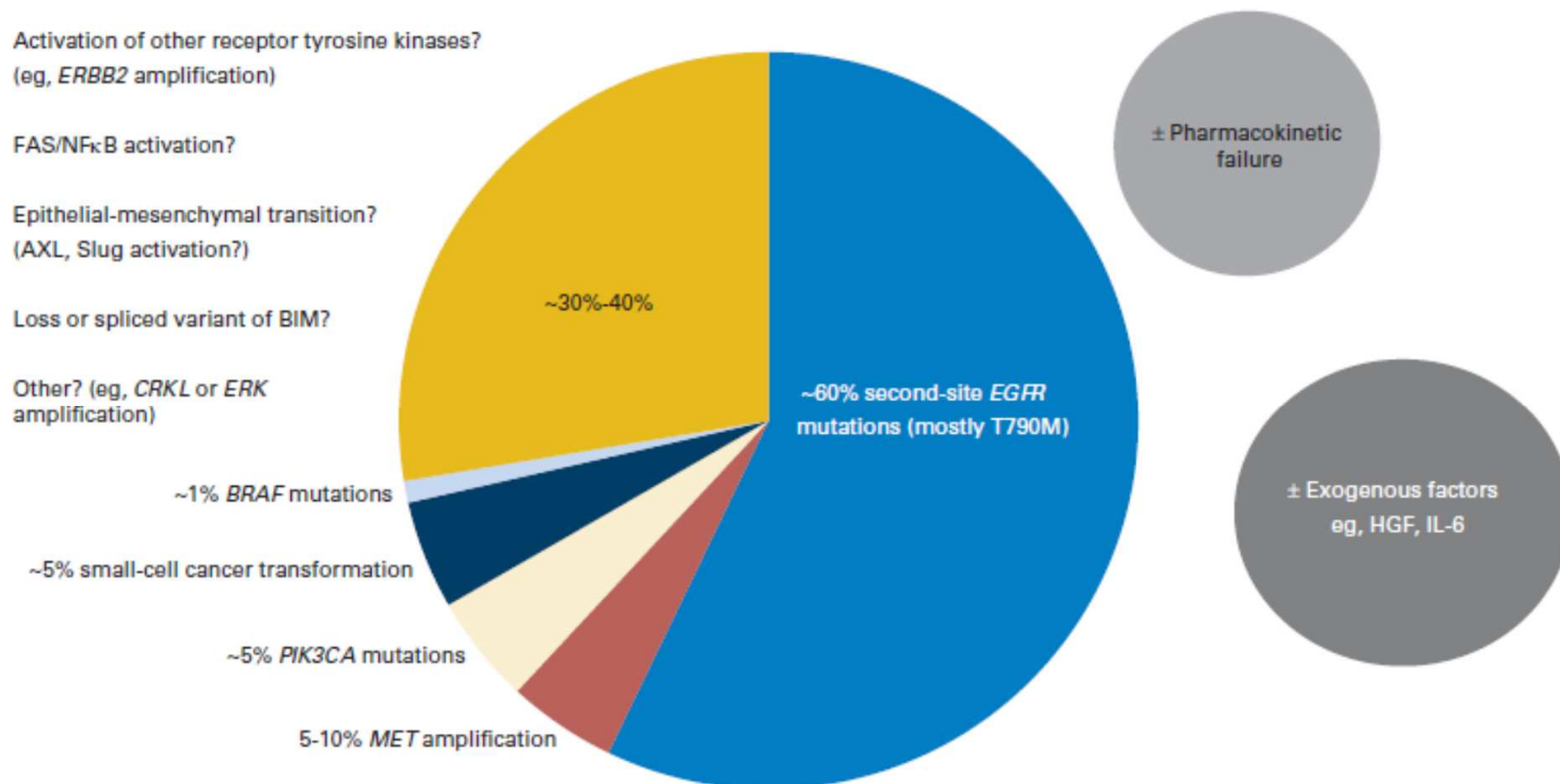


Afatinib	183	181	167	154	141	128	111	91	80	70	64	51	27	20	11	3	0	0
Chemotherapy	93	86	82	78	75	69	61	55	50	40	32	25	20	14	9	4	1	0

## Les AMM

- Le gefitinib ou IRESSA<sup>®</sup>: 250 mg 1 fois par jour
  - IRESSA<sup>®</sup> est indiqué chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK (2009).
- L'erlotinib ou TARCEVA<sup>®</sup>: 150 mg 1 fois par jour
  - TARCEVA<sup>®</sup> est indiqué en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez les patients avec un CBNPC avancé ou métastatique présentant des mutations activatrices EGFR (2011).
- L'afatinib ou GIOTRIF<sup>®</sup>: 40 mg 1 fois par jour
  - GIOTRIF<sup>®</sup> est indiqué en monothérapie chez des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) d'EGFR (2014).

# Mutations EGFR: mécanismes de résistance aux TKis



# AURA 3 : osimertinib vs chimio dans les CBNPC EGFR T790M +

## Osimertinib ou TAGRISSO®

### Principaux critères d'inclusion

- $\geq 18$  ans ( $\geq 20$  ans au Japon)
- CBNPC localement avancé ou métastatique
- Progression après 1<sup>re</sup> ligne d'ITK-EGFR
- EGFRm documenté et confirmation centrale de la mutation EGFR T790M à partir d'une biopsie de la tumeur réalisée après progression sous 1<sup>re</sup> ligne d'ITK-EGFR
- Index performance OMS 0 ou 1
- Pas plus d'une 1<sup>re</sup> ligne de traitement dans les 6 mois avant de débiter le 1<sup>er</sup> ITK-EGFR
- **Métastases du SNC symptomatiques et stables : possibilité d'inclusion**

R  
2:1

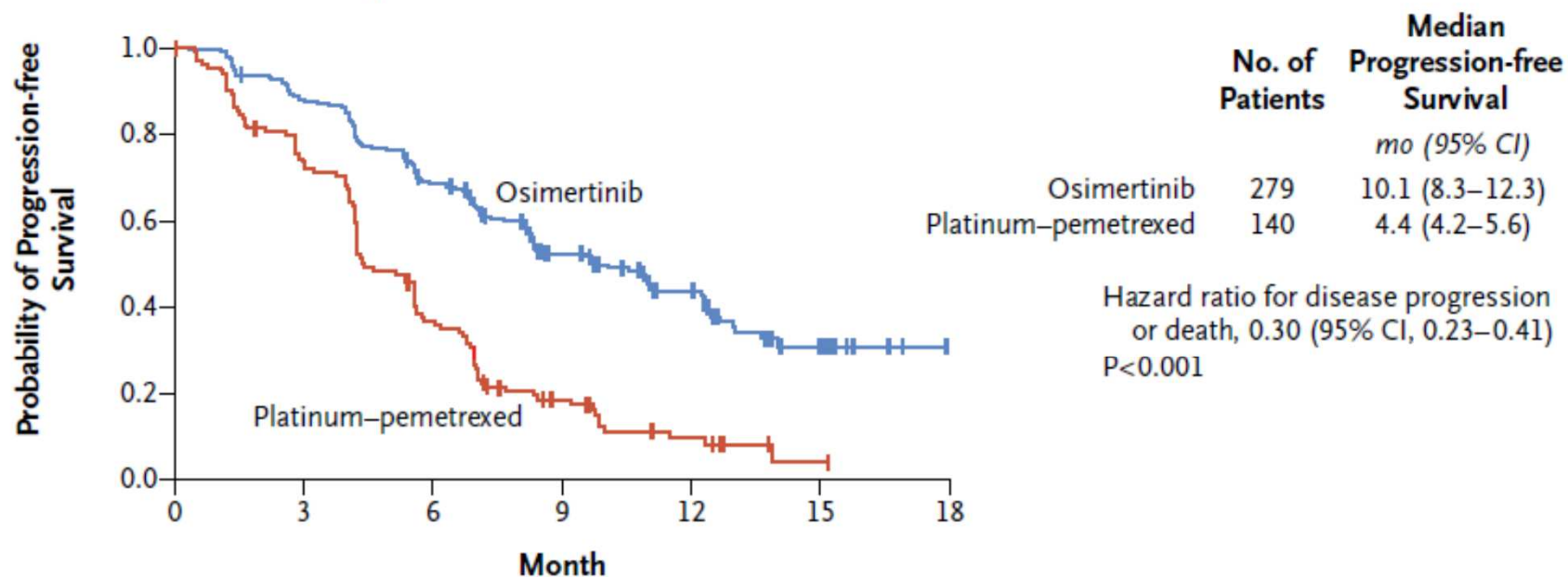
Osimertinib  
(n = 279)  
80 mg/j par voie orale

Sel de platine-pémétréxed  
(n = 140)  
Pémétréxed 500 mg/m<sup>2</sup>  
+ carboplatine AUC5  
ou cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3  
semaines jusqu'à 6 cycles  
+ maintenance par pémétréxed optionnelle

# AURA 3 : osimertinib vs chimio dans les CBNPC EGFR T790M+

## SSP

### A Patients in Intention-to-Treat Population



#### No. at Risk

Osimertinib	279	240	162	88	50	13	0
Platinum–pemetrexed	140	93	44	17	7	1	0



# AURA 3 : osimertinib vs chimio dans les CBNPC EGFR T790M+

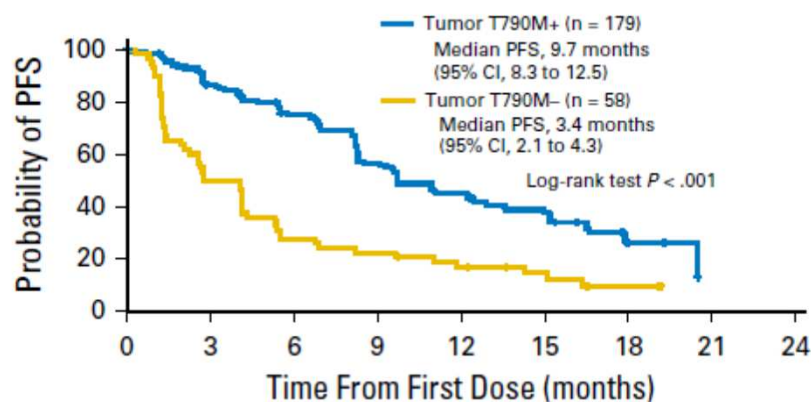
Adverse Event	Osimertinib (N = 279)		Platinum–Pemetrexed (N = 136)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number (percent)</i>			
Diarrhea	113 (41)	3 (1)	15 (11)	2 (1)
Rash†	94 (34)	2 (1)	8 (6)	0
Dry skin†	65 (23)	0	6 (4)	0
Paronychia†	61 (22)	0	2 (1)	0
Decreased appetite	50 (18)	3 (1)	49 (36)	4 (3)
Cough	46 (16)	0	19 (14)	0
Nausea	45 (16)	2 (1)	67 (49)	5 (4)
Fatigue	44 (16)	3 (1)	38 (28)	1 (1)
Stomatitis	41 (15)	0	21 (15)	2 (1)
Constipation	39 (14)	0	47 (35)	0
Pruritus	35 (13)	0	6 (4)	0
Vomiting	31 (11)	1 (<1)	27 (20)	3 (2)
Back pain	29 (10)	1 (<1)	12 (9)	1 (1)
Thrombocytopenia†	28 (10)	1 (<1)	27 (20)	10 (7)
Nasopharyngitis	28 (10)	0	7 (5)	0
Headache	28 (10)	0	15 (11)	0
Dyspnea	24 (9)	3 (1)	18 (13)	0
Neutropenia†	22 (8)	4 (1)	31 (23)	16 (12)
Leukopenia†	22 (8)	0	20 (15)	5 (4)
Anemia†	21 (8)	2 (1)	41 (30)	16 (12)
Asthenia	20 (7)	3 (1)	20 (15)	6 (4)
Pyrexia	18 (6)	0	14 (10)	0
Alanine aminotransferase elevation	18 (6)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Aspartate aminotransferase elevation	14 (5)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Malaise	11 (4)	0	14 (10)	0

# ADN tumoral circulant et efficacité osimertinib

Patients inclus dans la phase I AURA1

Tissu

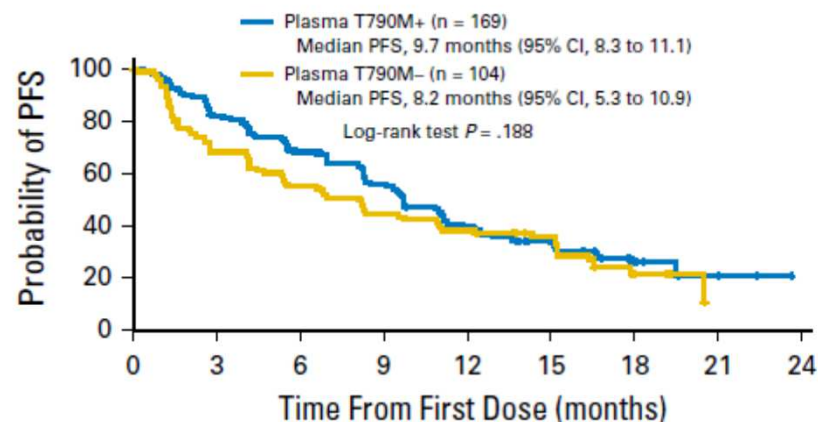
A



No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21
Tumor T790M+	179	131	107	75	56	36	5		
Tumor T790M-	58	29	16	13	9	6	2		

Plasma

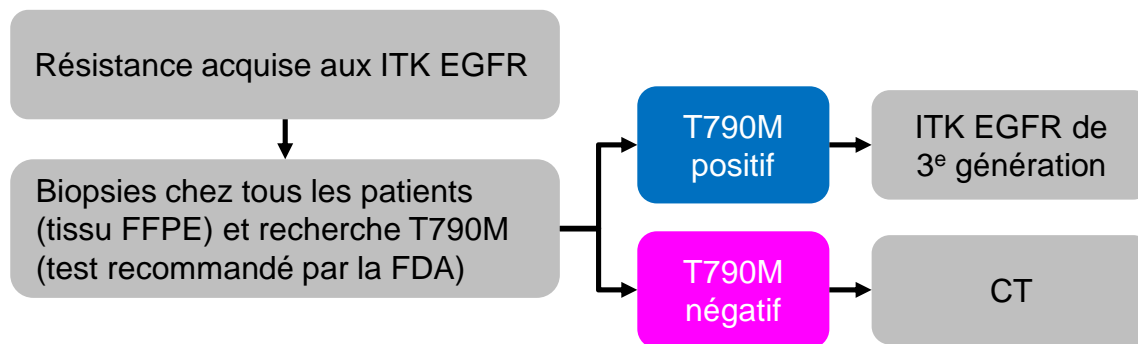
B



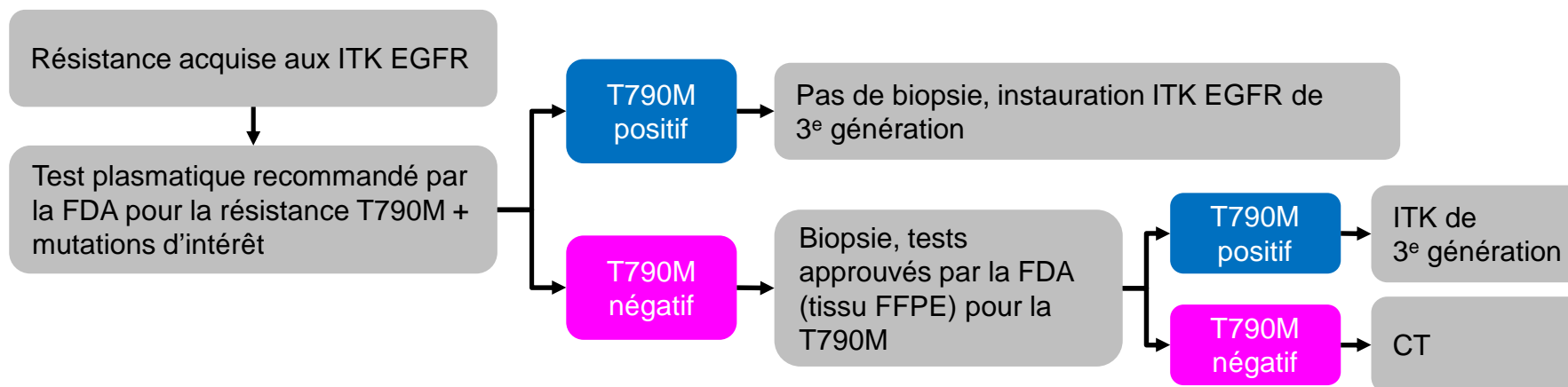
No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Plasma T790M+	167	130	102	79	53	31	9	2		
Plasma T790M-	104	69	54	42	34	25	6			

# Patients résistants aux TKIs de l'EGFR de première génération

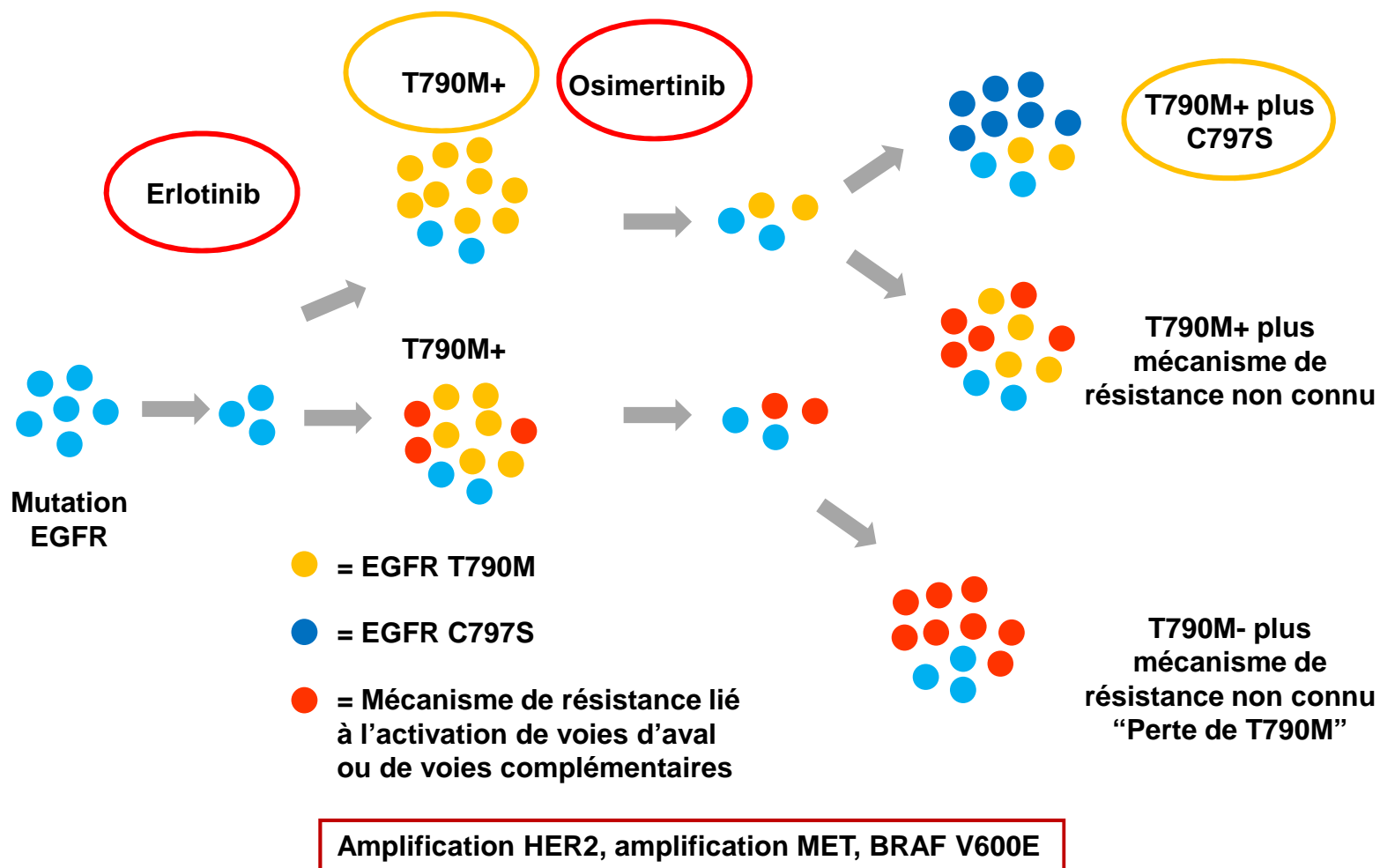
## • A. Paradigme conventionnel



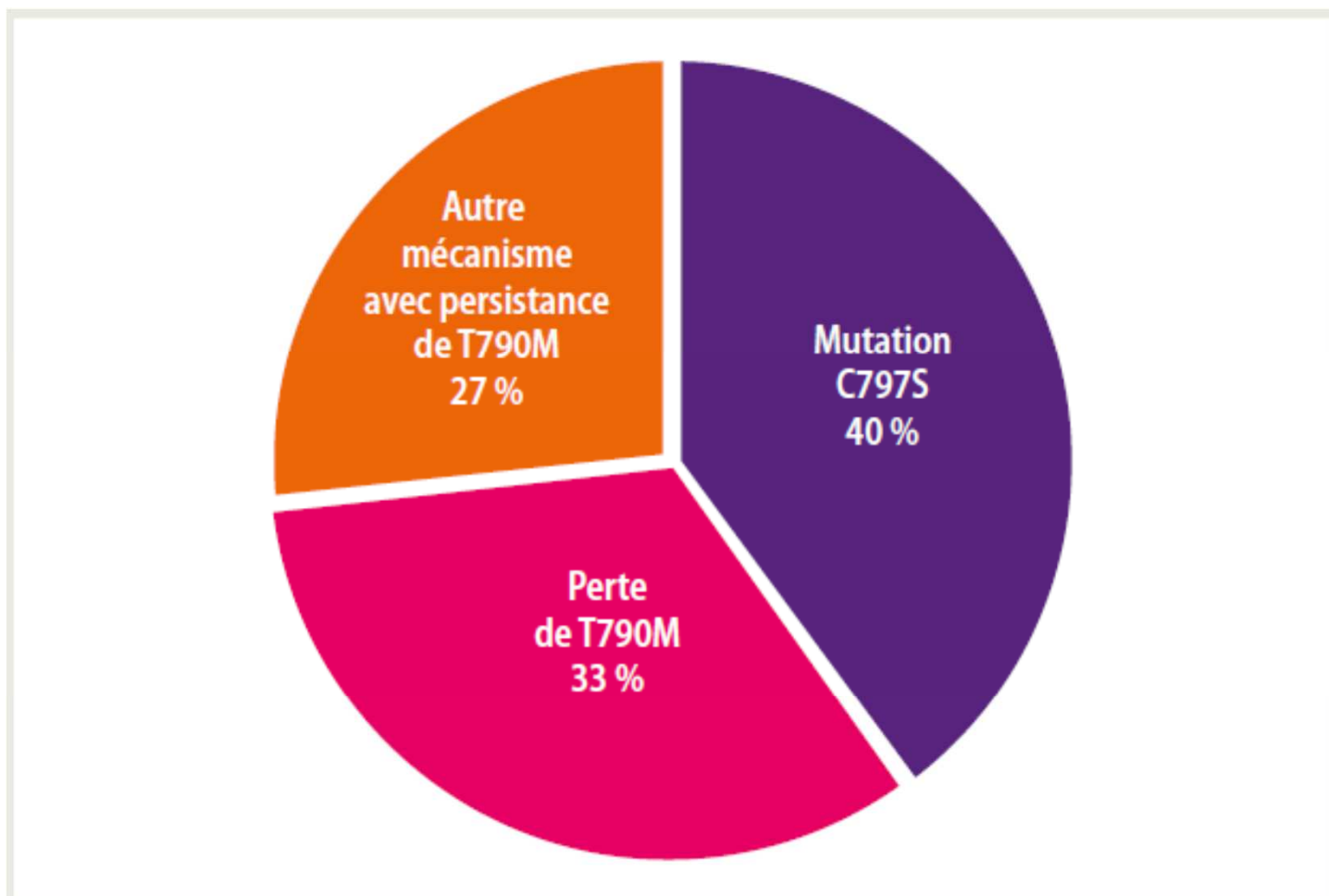
## • B. Diagnostic/plasma : paradigme proposé



# Schéma actuel d'apparition de la résistance aux ITKs de l'EGFR



## Schéma actuel d'apparition de la résistance aux ITKs de l'EGFR

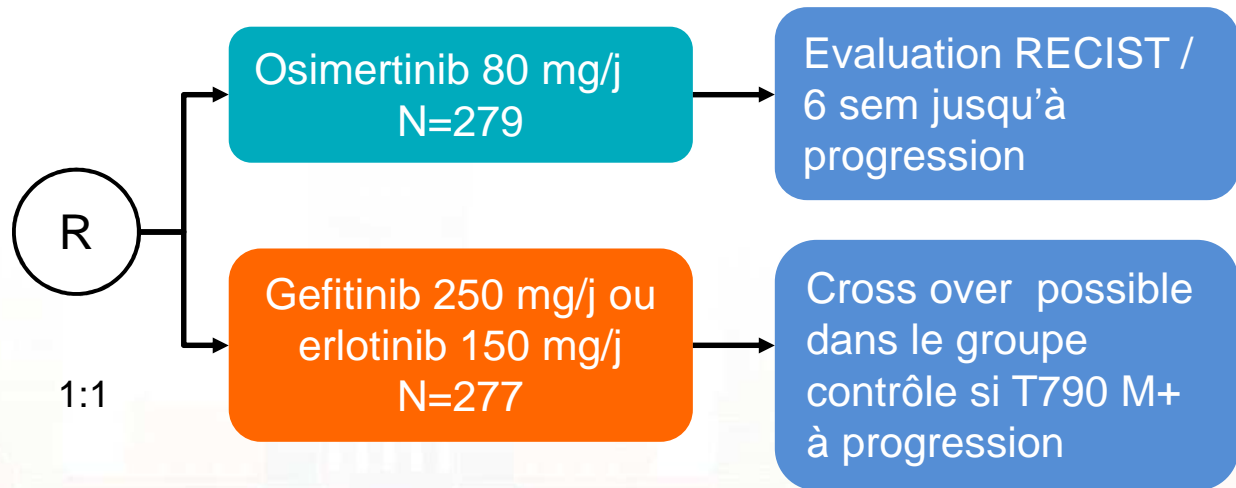


**Figure 5.** Mécanismes de résistance détectés sur l'ADN tumoral circulant chez des patients présentant une mutation T790M et recevant un traitement par osimertinib (16).

## Etude FLAURA comparaison en première ligne osimertinib contre ITK de première génération en première ligne thérapeutique chez les EGFR mutés

- Objectif principal
  - SSP RECIST 1.1
- Objectif secondaire
  - RO%, durée de réponse, Taux de contrôle, importance de la réponse, survie globale, échelles symptomatiques et qualité de vie, tolérance

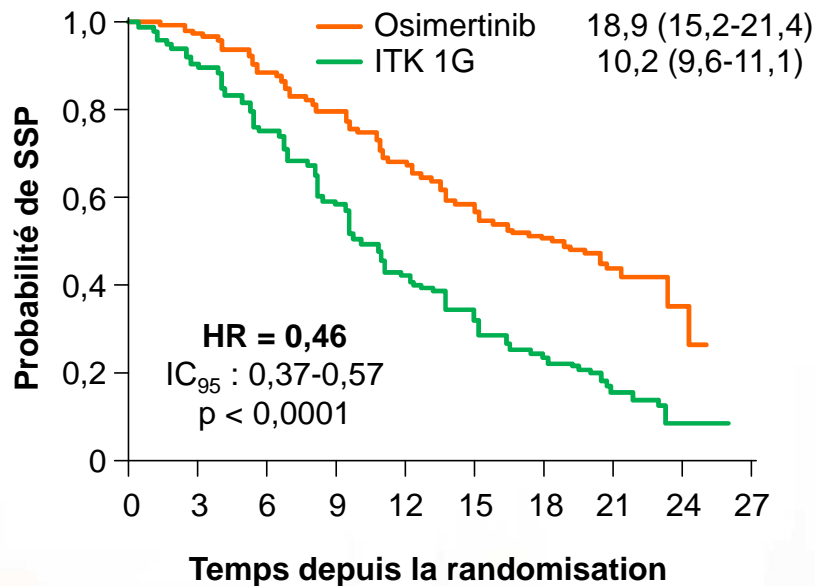
Age  $\geq$  18 ans  
PS OMS 0/1  
Délétion exon 19 ou L858R  
Non prétraité  
Métastases cérébrales stables autorisées



# Etude FLAURA comparaison en première ligne osimertinib contre ITK de première génération en première ligne thérapeutique chez les EGFR mutés

## SSP

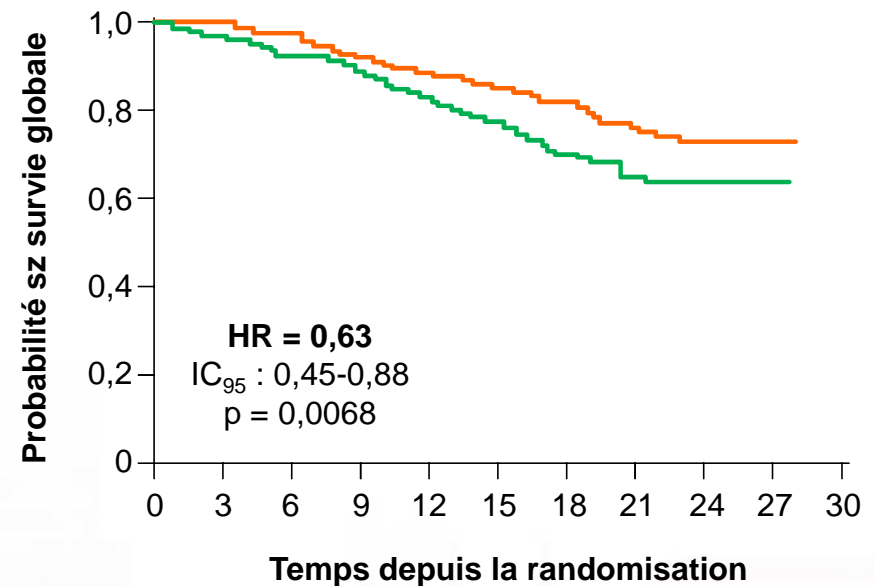
SSP médiane, mois  
(IC<sub>95</sub>)



Patients à risque (n)

—	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
—	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

## SG



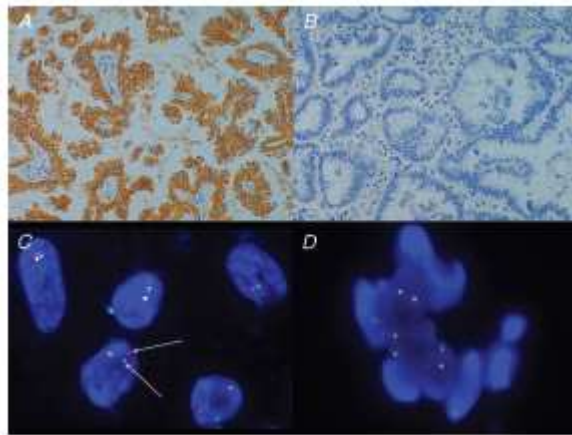
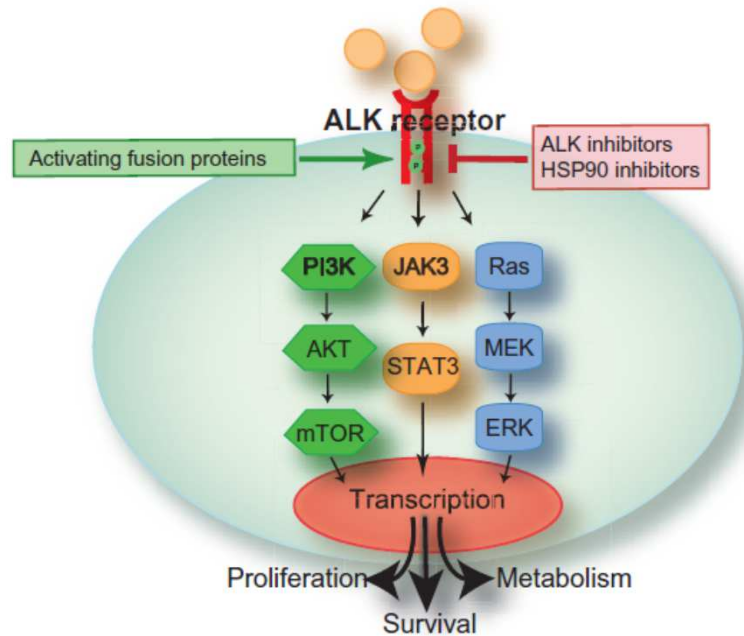
Patients à risque (n)

—	279	276	269	253	243	232	154	87	29	4	0
—	277	263	252	237	218	200	126	64	24	1	0

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche, ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.

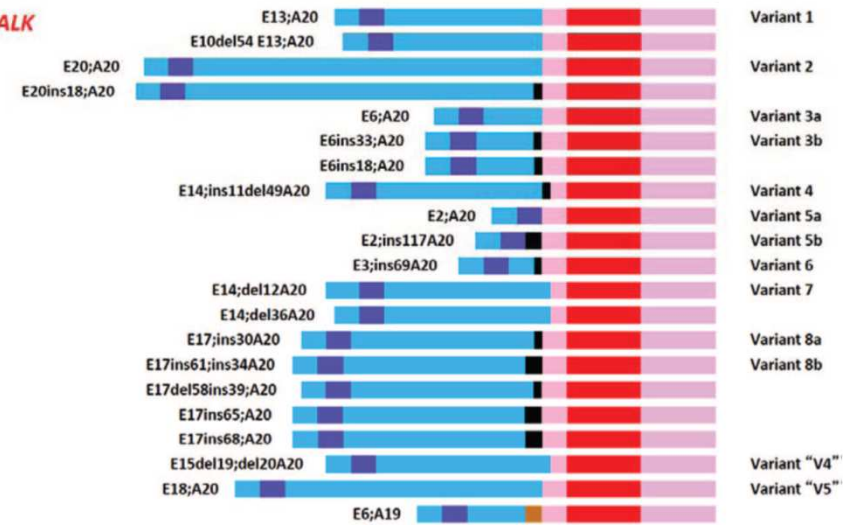


# Réarrangement ALK



## A

### *EML4-ALK*



### *KIF5B-ALK*



### *KLC1-ALK*



### *TFG-ALK*



### *ALK-PTPN3*



Legend: Blue = Coiled-coil dimerization domains, Red = ALK Kinase domain

*PJ.Roberts. Biologics:Targets and Therapy 2013; 7: 91-101*

*Horn L. et al. JCO 2009;27:4232-35.*

*Shaw AT. et al. JCO 2009;27:4247-5*

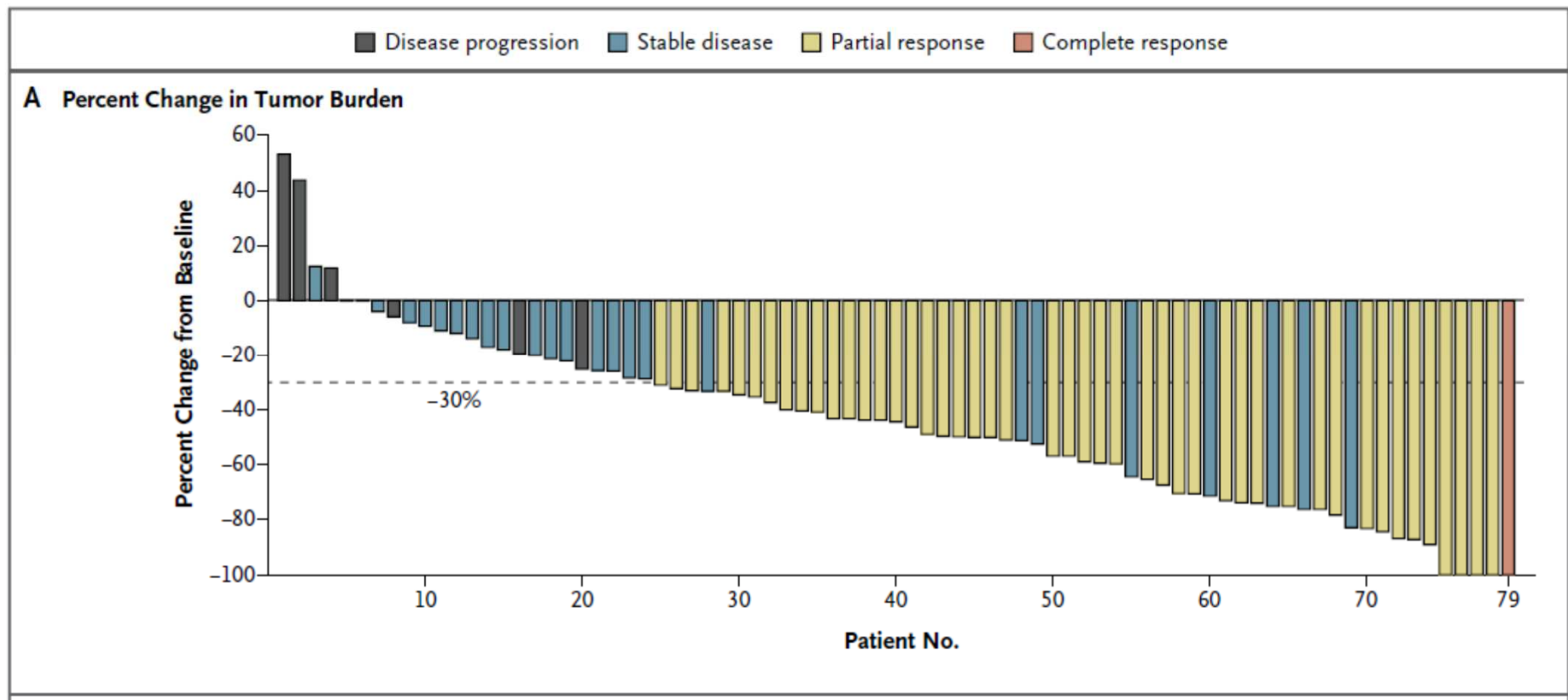
*Koh Y. et al .JTO 2011; 6: 905-12. Ou SH. et al. The Oncologist 2012*



# Inhibition d' *ALK*

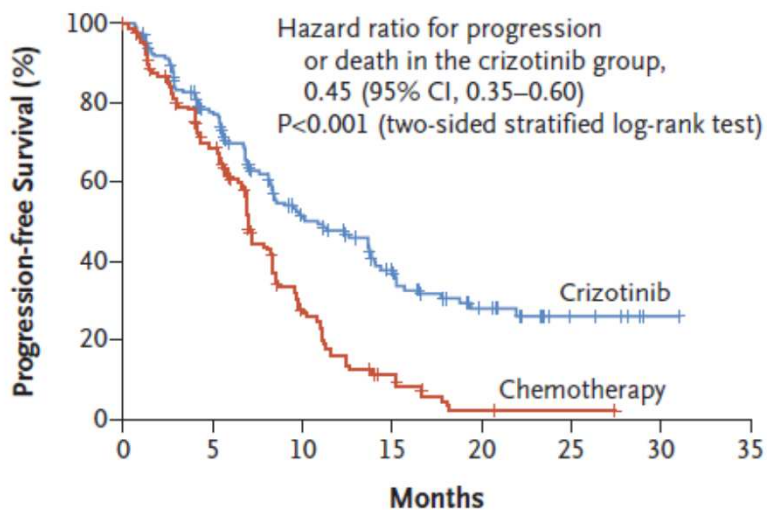
**Crizotinib = inhibiteur de C-Met et de *ALK***

Essai phase I avec le crizotinib



# Crizotinib vs cisplatine + pemetrexed en 1ère ligne: Etude PROFILE 1014

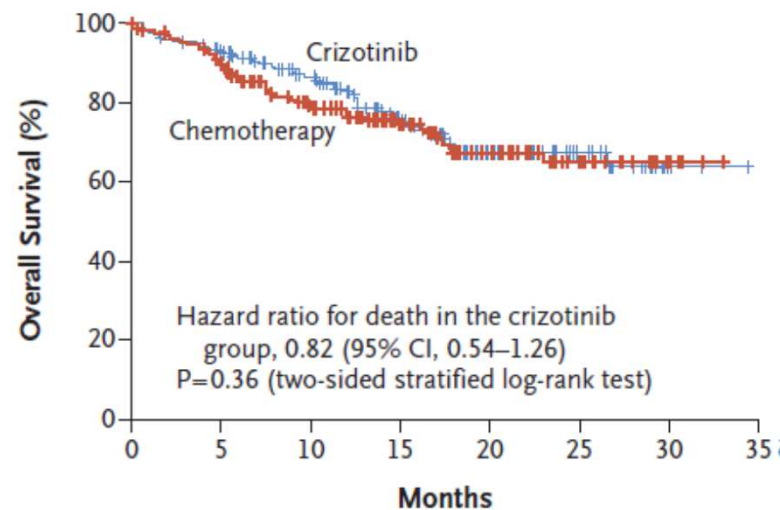
**A Progression-free Survival**



**No. at Risk**

Crizotinib	172	120	65	38	19	7	1	0
Chemotherapy	171	105	36	12	2	1	0	0

**B Overall Survival**



**No. at Risk**

Crizotinib	172	152	123	80	44	24	3	0
Chemotherapy	171	146	112	74	47	21	4	0

	Crizotinib (N=172)	Chimiothérapie (N=171)	p
RO %	74 (128)	45 (77)	< 0,0001

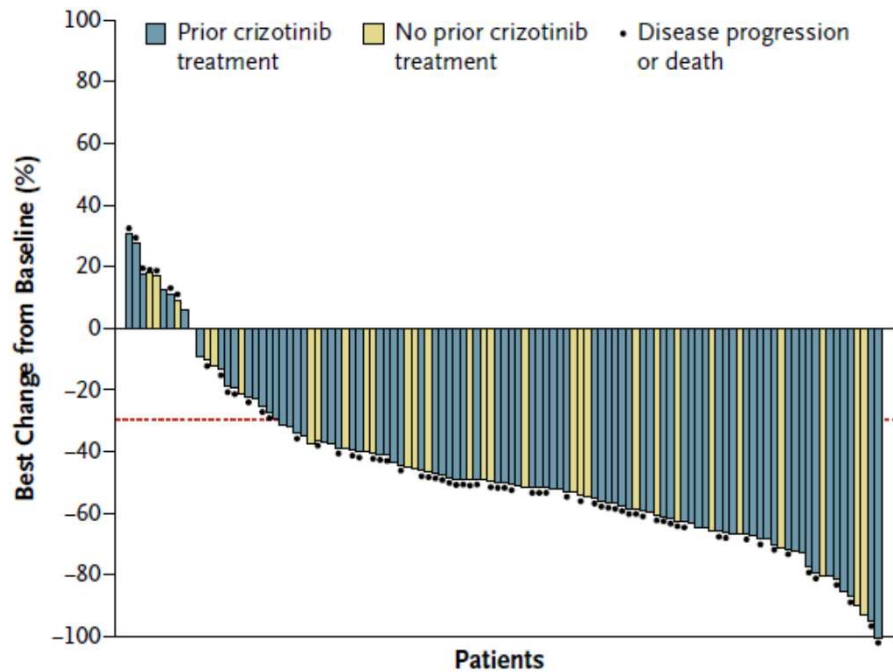
## AMM du crizotinib

- Depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2015 AMM européenne dès la première ligne chez les patients présentant un CBNPC avec réarrangement ALK
- Gélules à 250 et 200 mg
- Posologie 250 mg 2 fois par jour
- Surveillance:
  - Biologique hépatique: hépatites cytolytiques
  - ECG: risque d'allongement du QT
  - Possibilité d'insuffisance cardiaque
  - Ophtalmologique: troubles visuels

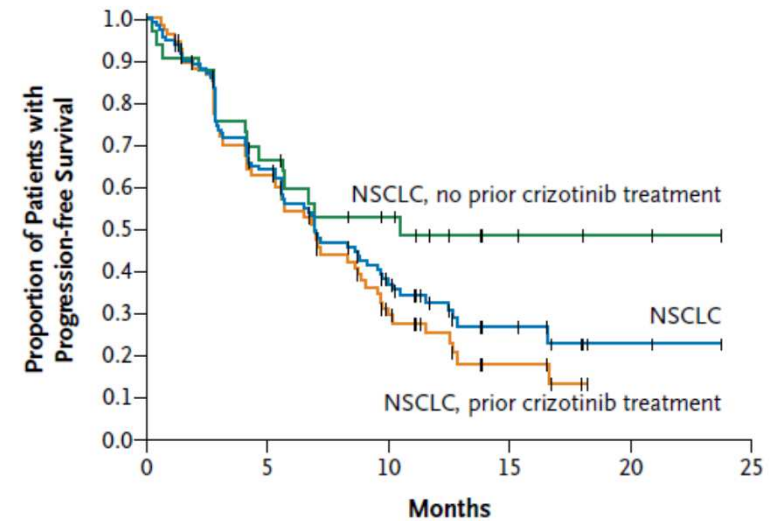
# Le ceritinib

## Réponse

A Tumor Change



## SSP

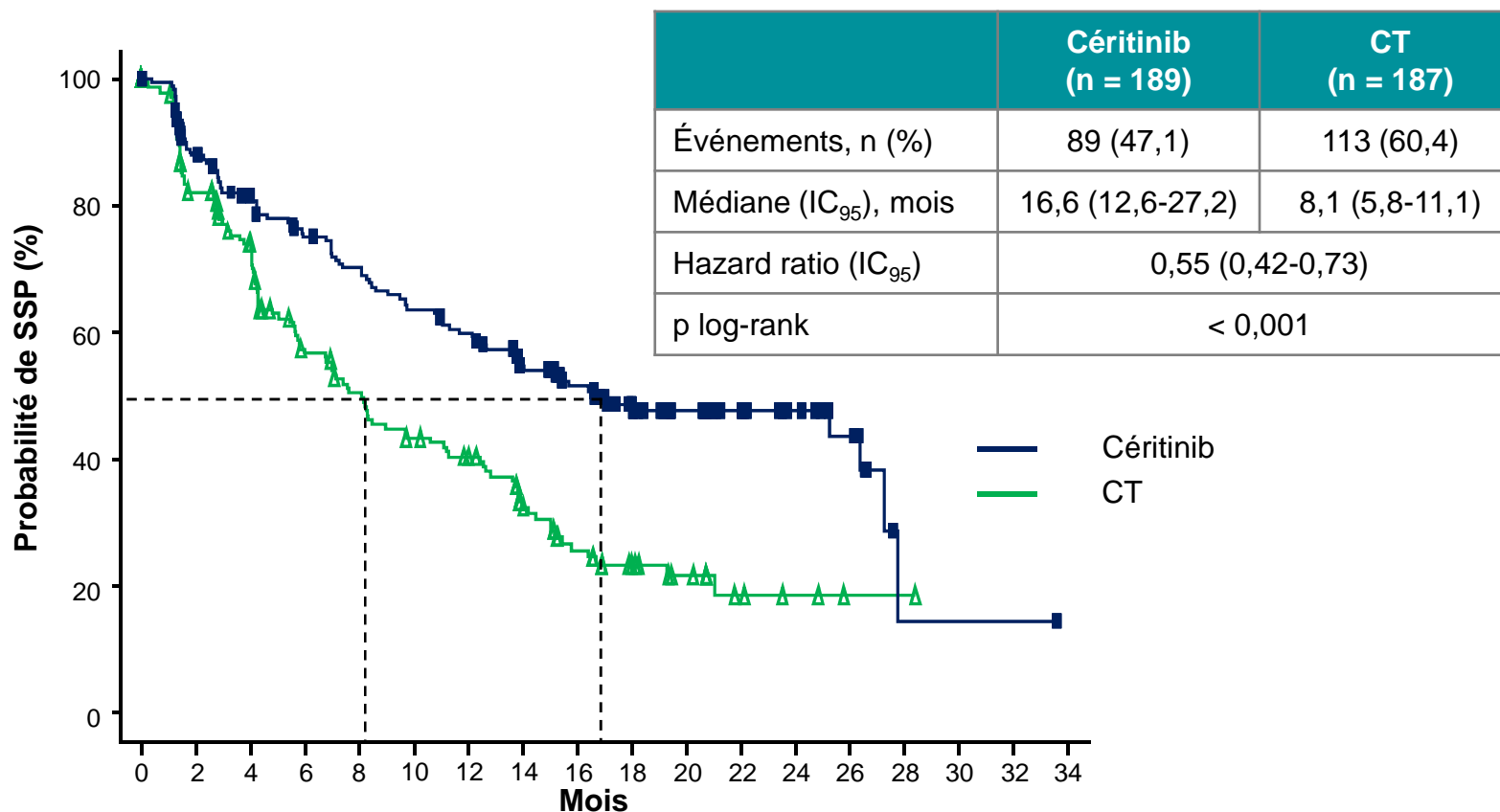


**No. at Risk**

NSCLC, no prior crizotinib treatment	34	21	13	4	2	0
NSCLC	114	66	30	9	2	0
NSCLC, prior crizotinib treatment	80	45	17	5	0	

# ASCEND 4 : ceritinib vs chimio dans les CBNPC ALK+ en 1ère ligne

Réduction du risque de progression de 45 % avec céritinib versus CT



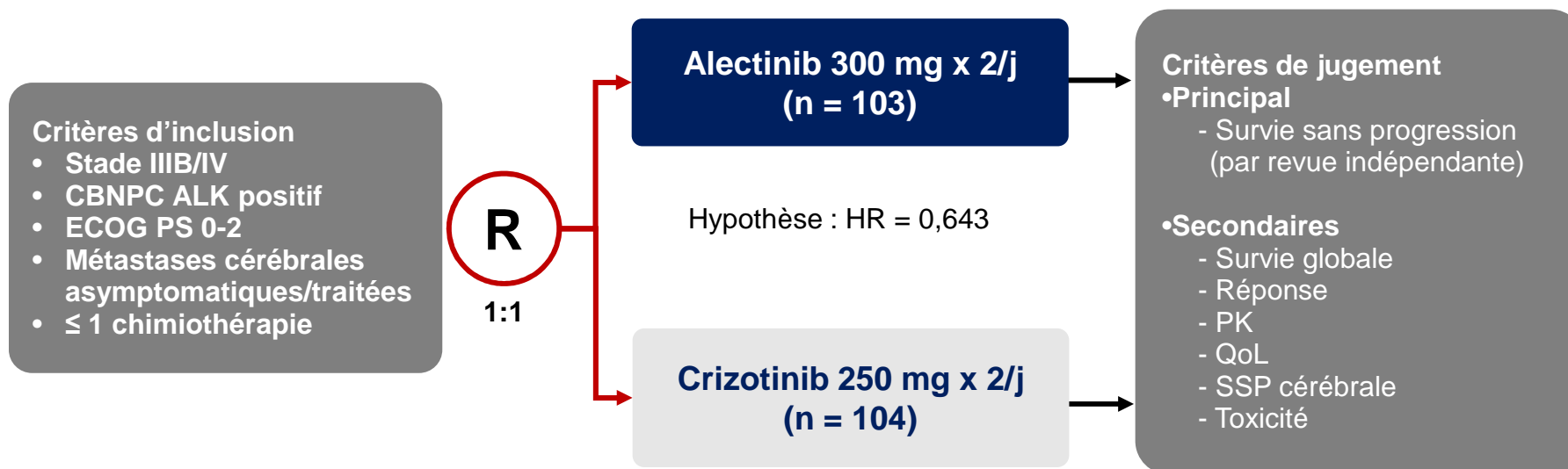
**Patients (n)**

Céritinib	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
CT	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

## AMM du ceritinib (ZYKADIA)

- Traitement du CBNPC avancé avec réarrangement ALK Positif chez des patients adultes prétraités par crizotinib
- Gélules à 150 mg
- Posologie 750 mg 1 fois par jour

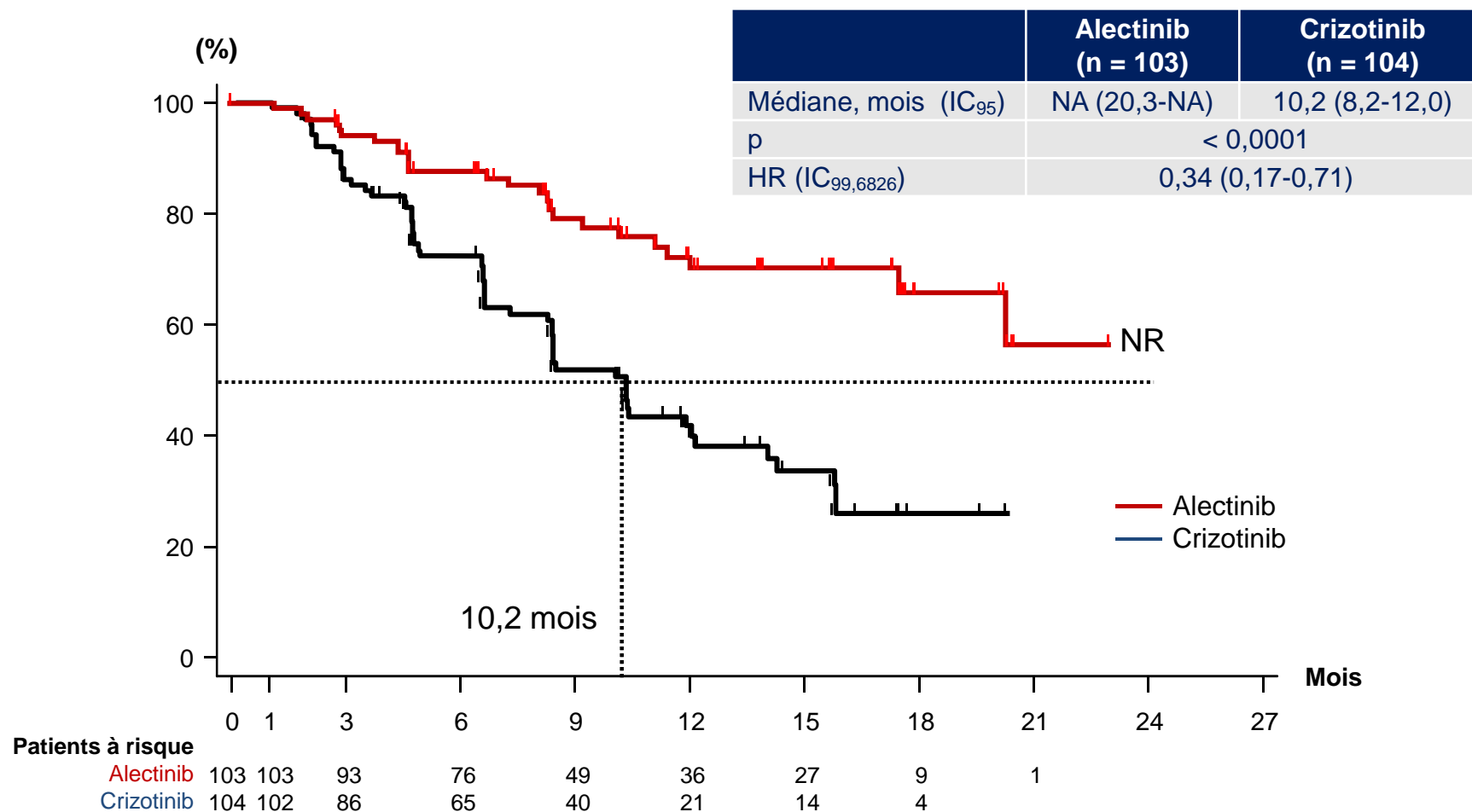
# Étude J-ALEX : phase III alectinib vs crizotinib



- Facteurs de stratification
  - Stade IIIB/IV versus rechute
  - Chimiothérapie préalable (0 versus 1)
  - ECOG PS (0/1 versus 2)
- Objectif principal : survie sans progression

# Étude J-ALEX : phase III alectinib vs crizotinib

## Survie sans progression





# Étude J-ALEX : phase III alectinib vs crizotinib

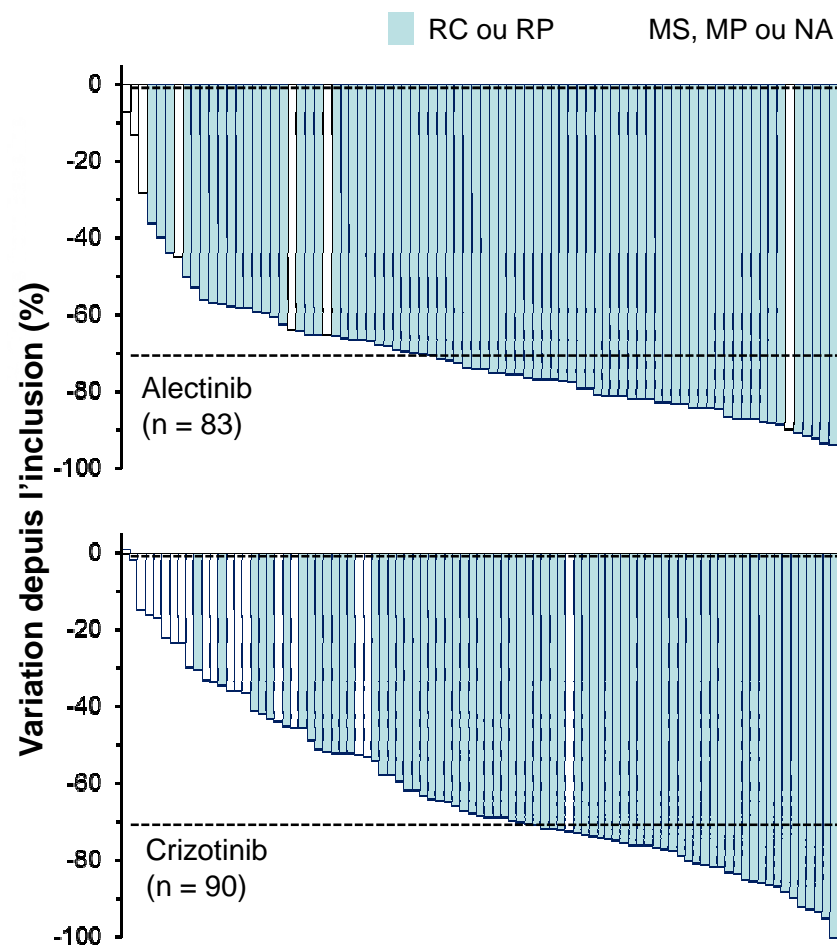
## Réponse objective

### Investigateurs

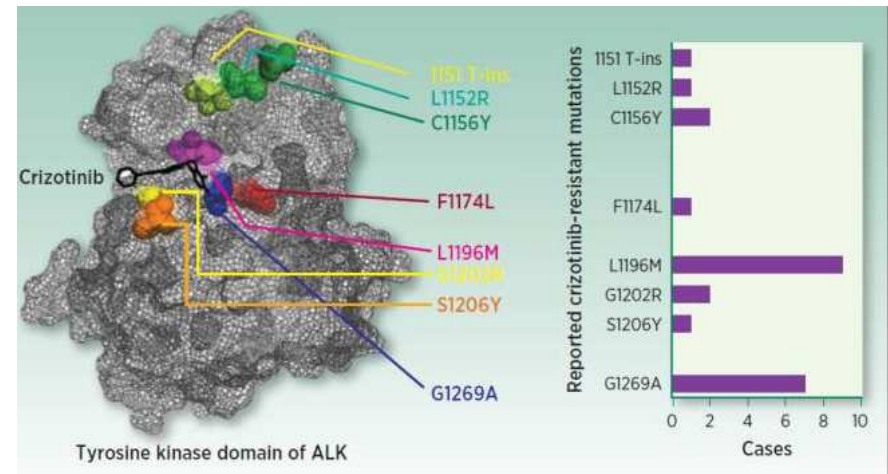
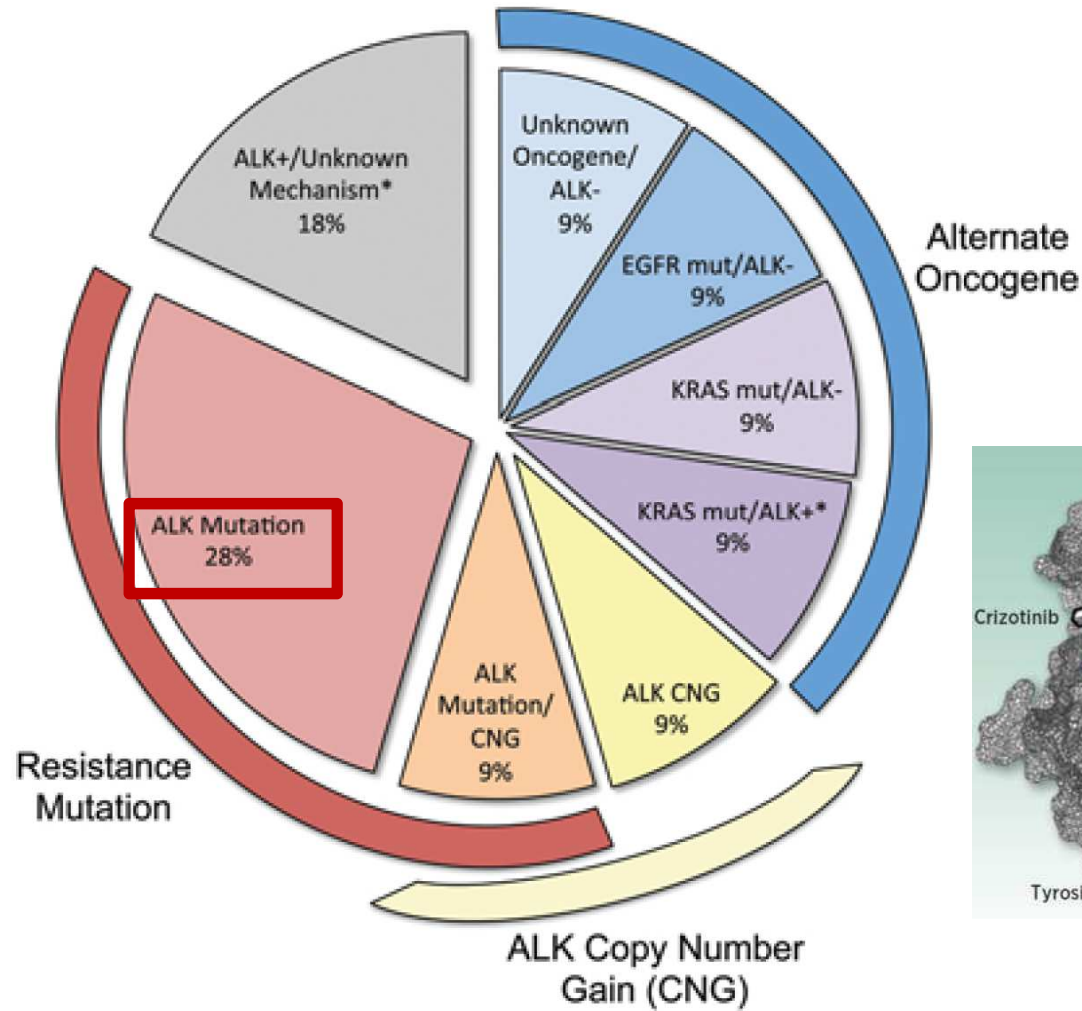
	Alectinib (n = 103)	Crizotinib (n = 104)
ORR (IC <sub>95</sub> )	85,4 % (78,6-92,3)	70,2 % (61,4-79,0)

### Centralisée

	Alectinib (n = 83)	Crizotinib (n = 90)
ORR (IC <sub>95</sub> )	91,6 % (85,6-97,5)	78,9 % (70,5-87,3)



# ALK: différents profils de résistance



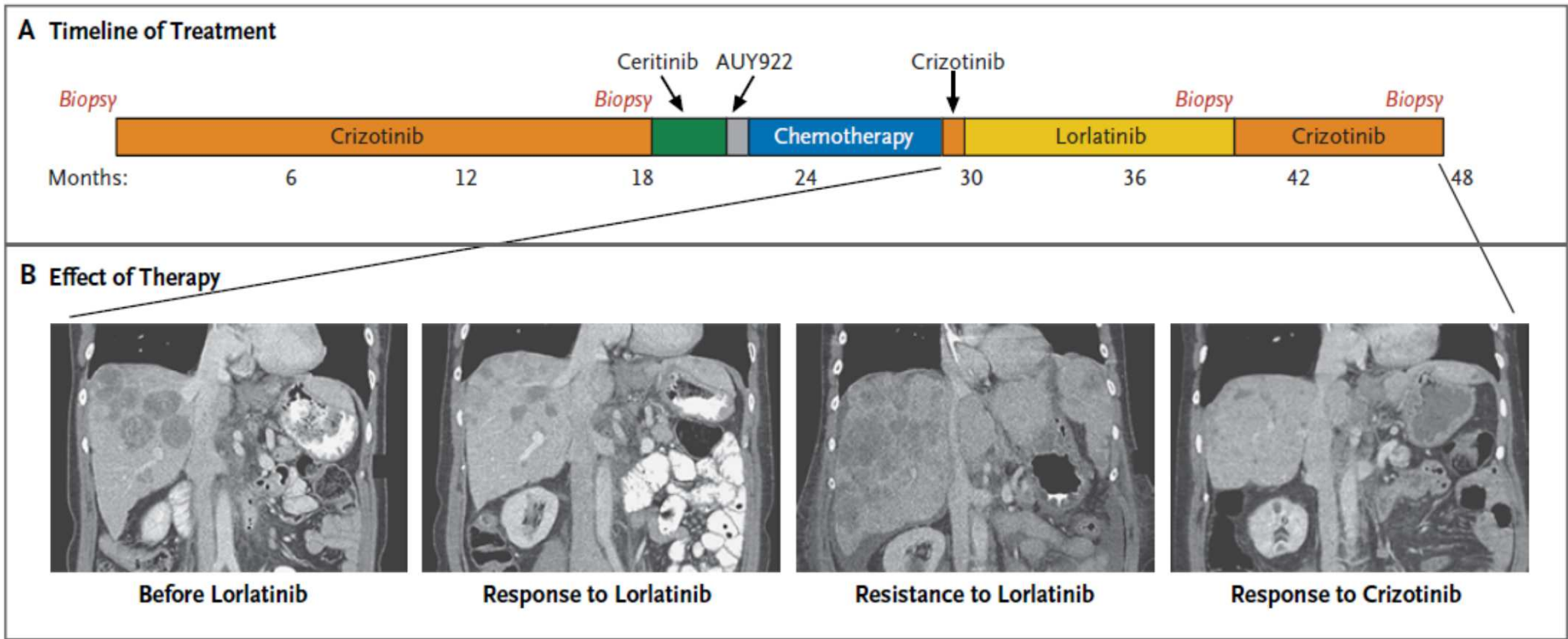
Heuckman et al. *Clin Cancer Res* 2011;17:7394  
 Choi et al. *NEJM* 2010;363:18  
 Doebele et al. *Clin Cancer Res* 2012; 18:1472

# Mutations de résistance de ALK

	1 <sup>re</sup> génération	2 <sup>e</sup> génération			3 <sup>e</sup> génération
	Crizotinib	Alectinib	Brigatinib	Céritinib	Lorlatinib
G1123S	Résistant	Sensible	ND	Résistant	ND
1151Tins	Résistant	Résistant	ND	Résistant	Sensible
L1152P/R	Résistant	Sensible	ND	Résistant	Sensible
C1156Y/T	Résistant	Sensible	ND	Résistant	Sensible
I1171T/N	Résistant	Résistant	ND	Sensible	ND
F1174C/L/V	Résistant	Sensible	Sensible	Résistant	Sensible
V1180L	Résistant	Résistant	ND	Sensible	ND
L1196M	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
L1198F	<b>Sensible</b>	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant
G1202R	Résistant	Résistant	ND	Résistant	<b>Sensible</b>
S1206C/Y	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible	Sensible
F1245C	Résistant	ND	ND	Sensible	ND
G1269A/S	Résistant	Sensible	ND	Sensible	Sensible

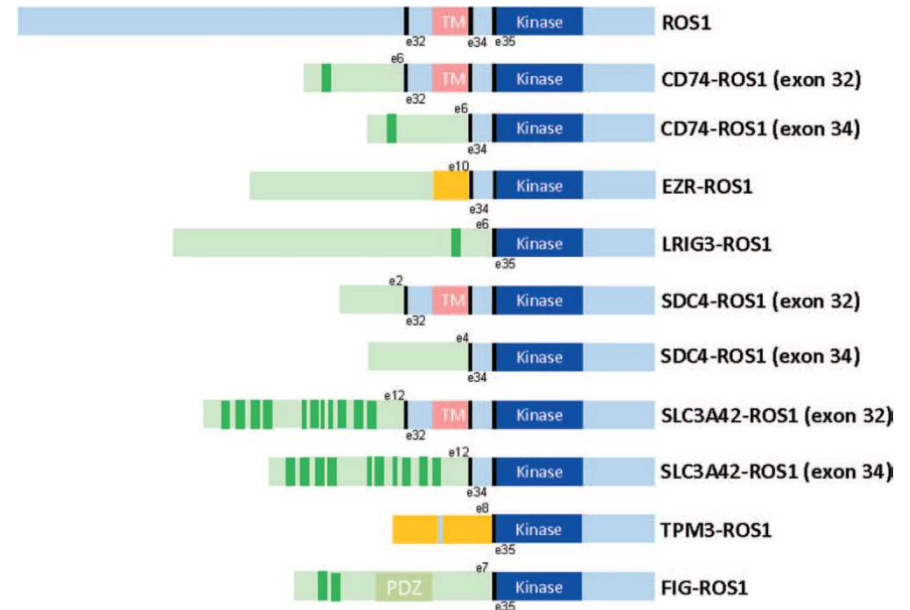
- Différentes mutations de ALK et différents profils de sensibilité ou de résistance des inhibiteurs de kinase de première, deuxième et troisième génération

# ALK: séquences de traitement



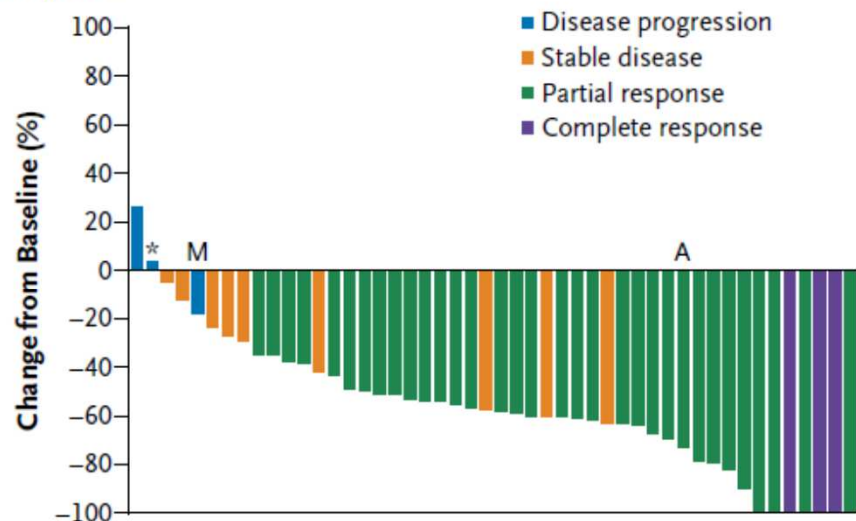
# Réarrangement de *ROS1*

- *ROS1* est un récepteur à activité tyrosine kinase initialement décrit dans les glioblastomes (chromosome 6q22):
  - Différents types de réarrangements décrits
- Analyse rétrospective (FISH) de 1073 cas de CBNPC:
  - 18 cas de réarrangements *ROS1* identifiés (1,7%)
  - 31 cas de réarrangements *ALK* identifiés (2,9%)
  - Pas de double réarrangement
- Profil anatomo-clinique proche de celui des patients exprimant un réarrangement de *ALK*

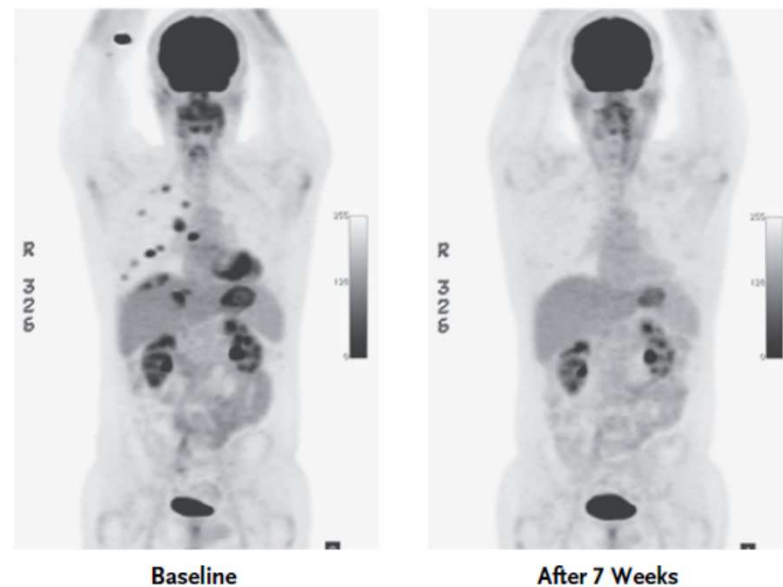


# Crizotinib et réarrangement de *ROS1*

**A Best Response**



**B Effect of Crizotinib Therapy**



- 50 patients
- Taux de réponse : 72%
- Médiane SSP : 19,2 mois



UNICANCER



# AcSé crizotinib

**Accès sécurisé au crizotinib pour les patients souffrant d'une tumeur porteuse d'une altération génomique sur une des cibles biologiques de la molécule.**

Sponsor N° : UC-0105/1303  
EudraCT N° : 2013-000885-13

## Médecin coordonnateur :

■ Pr Gilles VASSAL – Gustave Roussy - Villejuif

## Statisticien :

■ Dr Marie-Cécile LE DELEY – Gustave Roussy - Villejuif  
cours DESC 161116

# Etude AcSé : crizotinib dans la cohorte avec réarrangement de ROS1 (1)

- Préscreening en IHC ( $\geq 1+$ )
- Translocation confirmée par FISH (positif si  $\geq 15$  % des cellules)
- 1 504 patients screenés
- 39 patients ROS1 (2,6 %), traités par crizotinib

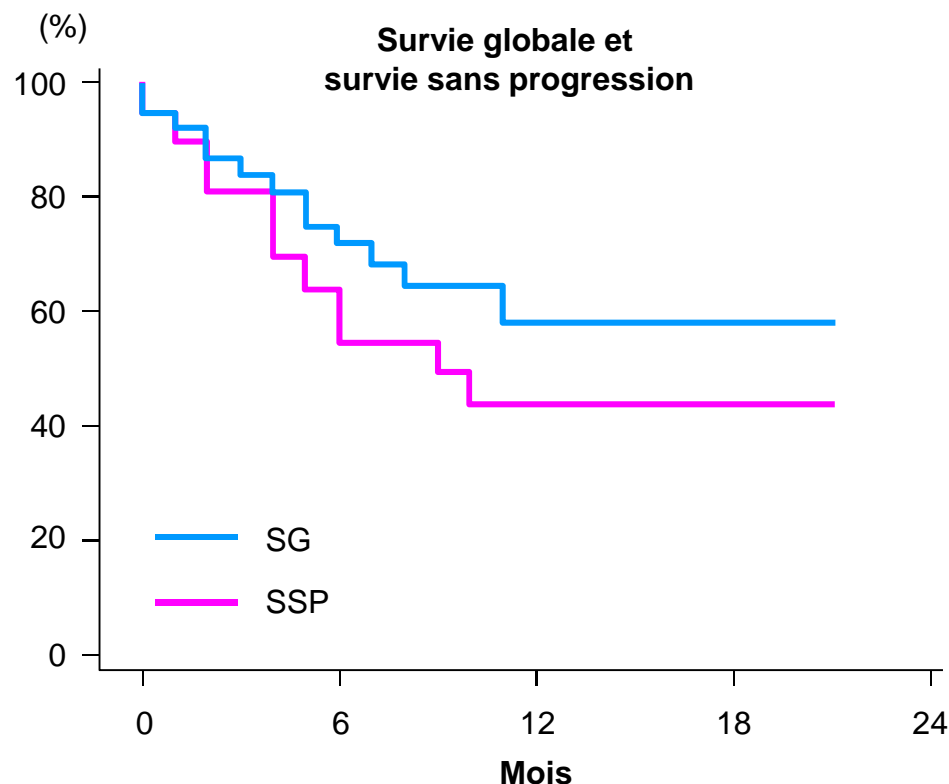


## Caractéristiques des patients

	n = 37
Hommes (%)	11 (30)
Âge médian (min.-max.)	62 (33-81)
Adénocarcinomes (%)	33 (89)
Fumeurs (actif ou ancien) [%]	26 (70)
Stade IV à l'inclusion (%)	34 (94)
Prétraités par chimiothérapie (%)	36 (97)
Prétraités par ITK EGFR (%)	7 (19)



# Etude AcSé : crizotinib dans la cohorte avec réarrangement de ROS1 (2)



SSP	37	21	4	2	0
SG	37	23	6	3	0

- RO = 54 % (20/37) [38;70]
- Taux de contrôle de la maladie = 81 % (30/37) [65-92]
- Meilleure réponse
- RO = 70 % (26/37) [53-84]
- Taux de contrôle de la maladie = 84 % (31/37) [68-94]
- Suivi médian : 9,4 mois
- Survie sans progression médiane : 9,1 mois IC<sub>95</sub> (5,4-NA)
- Survie globale médiane : non atteinte

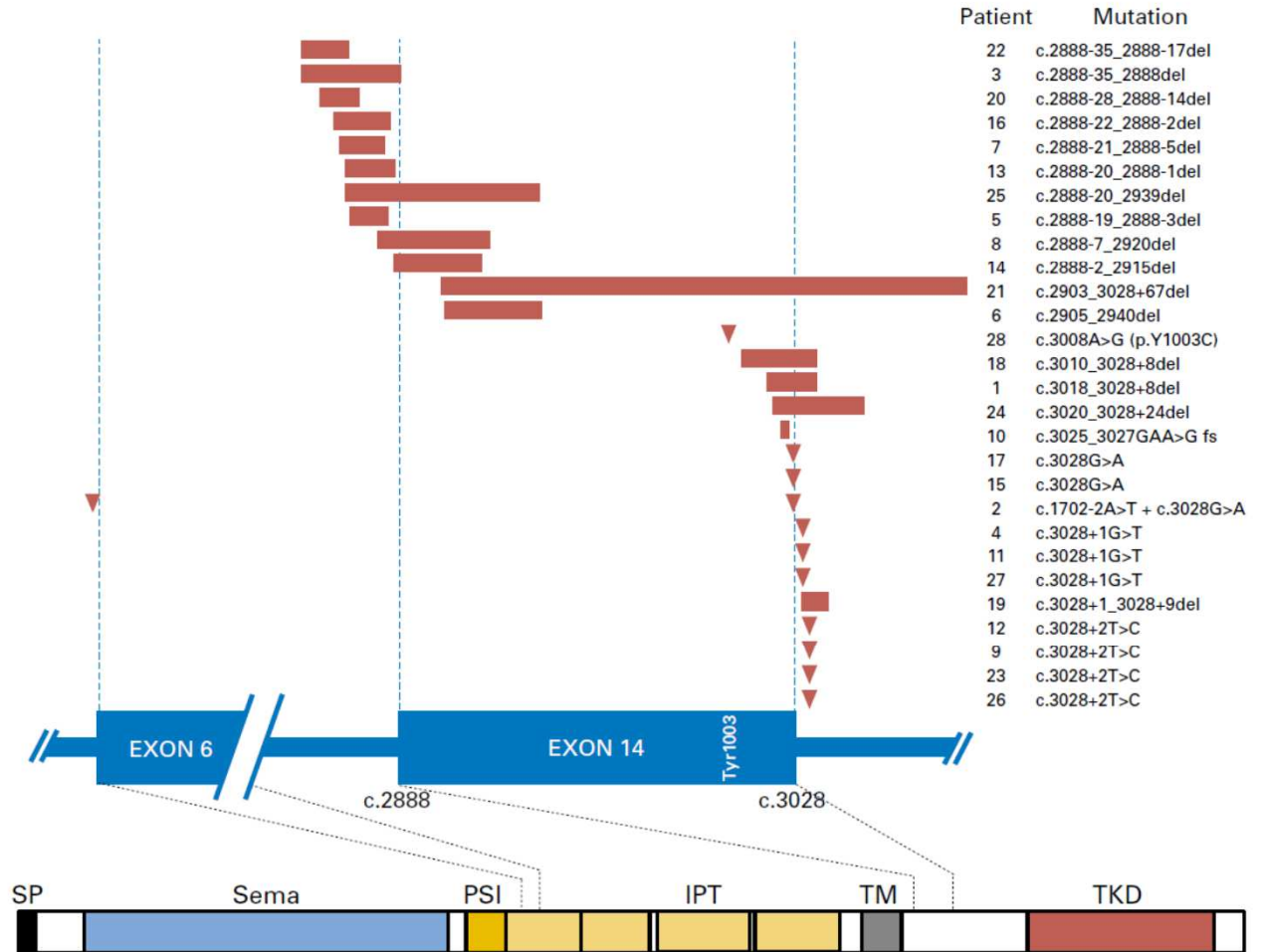
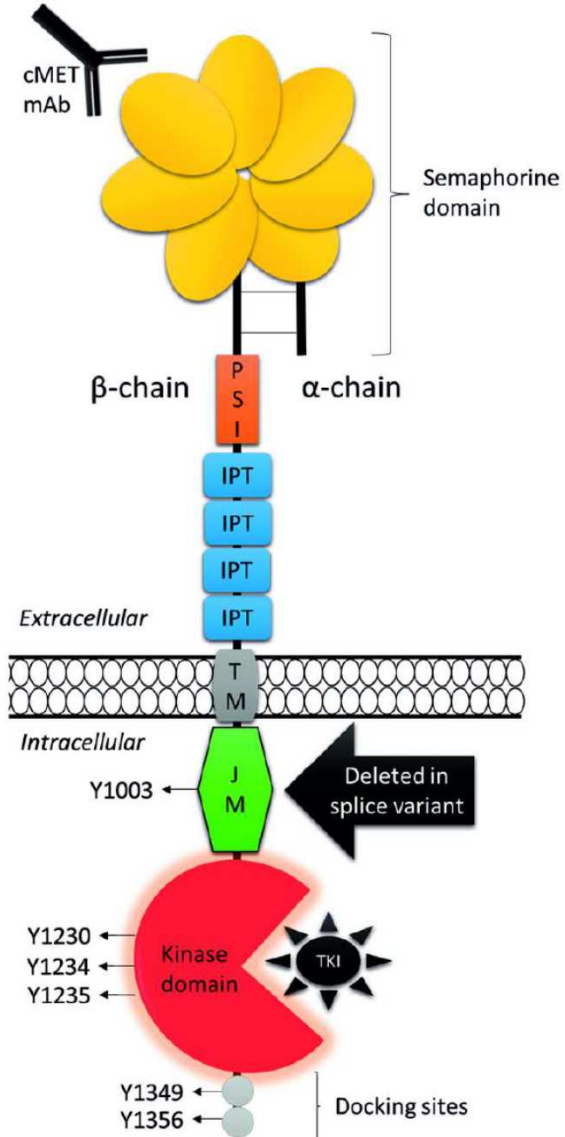
## Extension d'AMM du crizotinib

- Depuis le 31 août 2016 AMM européenne dès la première ligne chez les patients présentant un CBNPC avancé avec réarrangement ROS-1

## AcSé crizotinib: 14 pathologies soit 20 cohortes définies en fonction des anomalies moléculaires

Localisation tumorale	ALK transloc.	ALK amp.	MET amp.	ROS1 transloc.	ALK mut.	MET mut.	Références
ALCL	50,0%						Merkel et al., 2011
Colorectal	2,4%		3,6%			3,3%	Lin et al., 2009 Lipson et al., 2012 Zen, 2008 Fumagalli, 2010
NSCLC			4,0%	3,5%		Exon 14	Bergethon et al., 2012 Takeuchi et al., 2012
Breast	2,4%						Lin et al., 2009
Gastric			6,0%				Graziano, 2012
Cholangiocarcinoma				9,0%			Gu et al., 2011
Ovary			12,0%				Yamamoto, 2011
Renal cell carcinoma	2,0%	10,1%				13%*	Sukov et al., 2012 Sugarawa et al., 2012 Debelenko et al., 2011 Mariño-Enriquez et al., 2011 Schmidt et al., 1997
Hepatocarcinoma			2,3%			30%*	Kondo et al., 2012 Park et al., 1999
Neuroblastoma		3,0%			7,0%		De Brouwer et al., 2010 Caren et al., 2008
Inflammatory myofibroblastic tumor	50,0%						Mano, 2012
Rhabdomyosarcoma		28,0%					Van Gaal et al., 2012
Glioblastoma			45,0%				Pierscianek et al., 2013
Thyroid					11%**	8,0%	Murugan et al., 2011 Wasenius, 2005

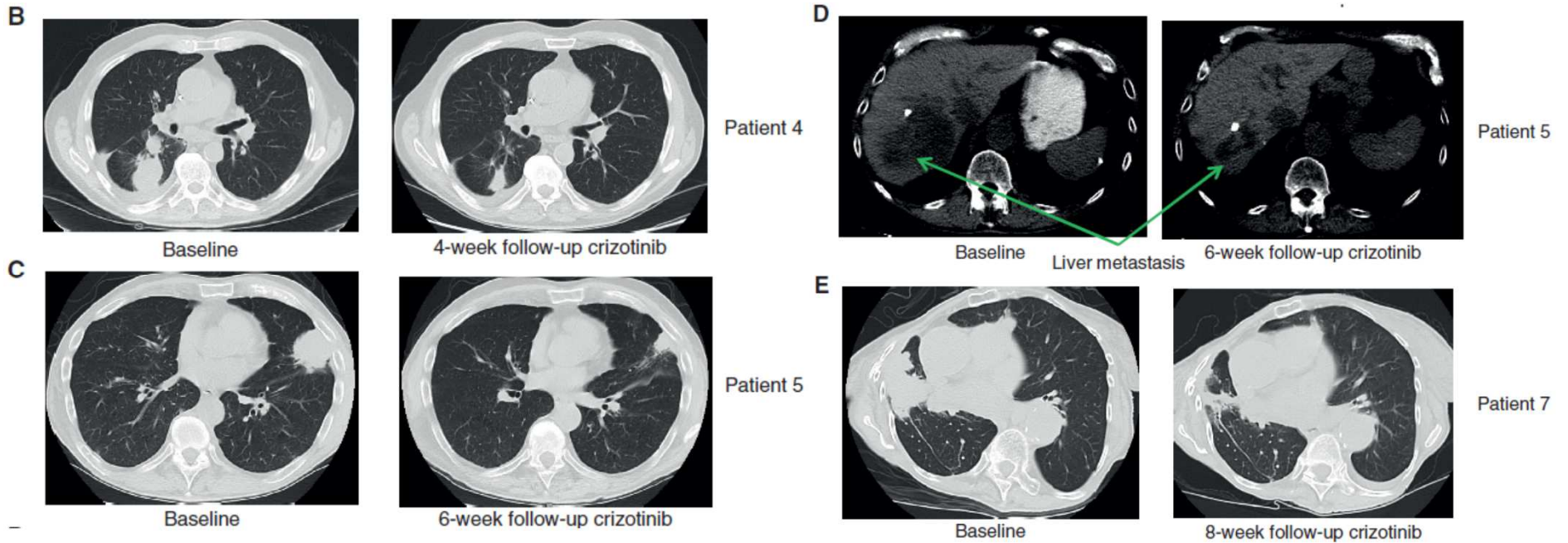
# Mutations exon 14 C-Met



Van Der Steen N. et al. *JTO* 2016; 11(9)1423-32  
Awad MM. et al. *JCO* 2016; 34: 721-30

# Mutations exon 14 C-Met

## Efficacité du crizotinib

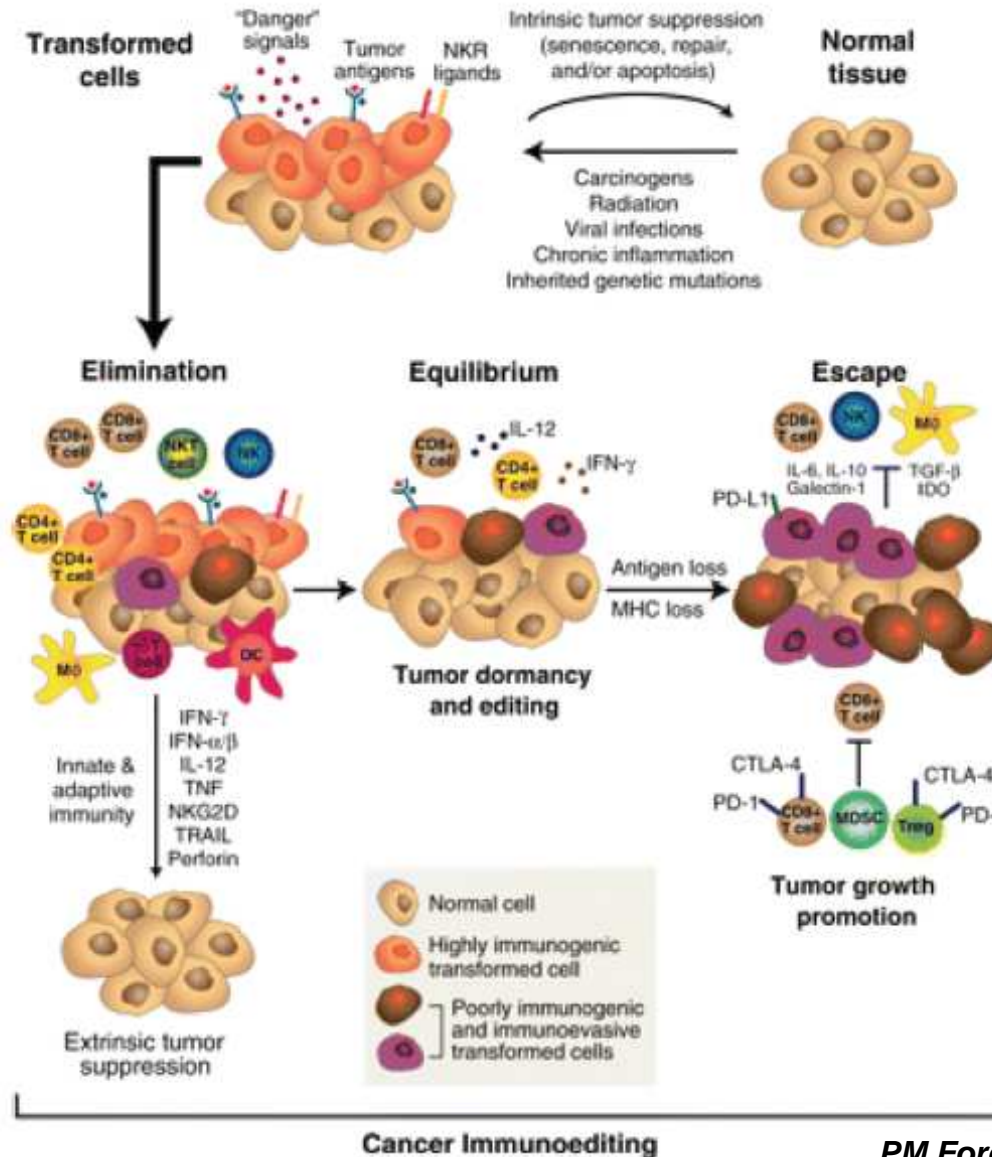


# **L'immunothérapie anti-tumorale**

## **Les inhibiteurs de point de contrôle**



# Réponse immunitaire et cancer

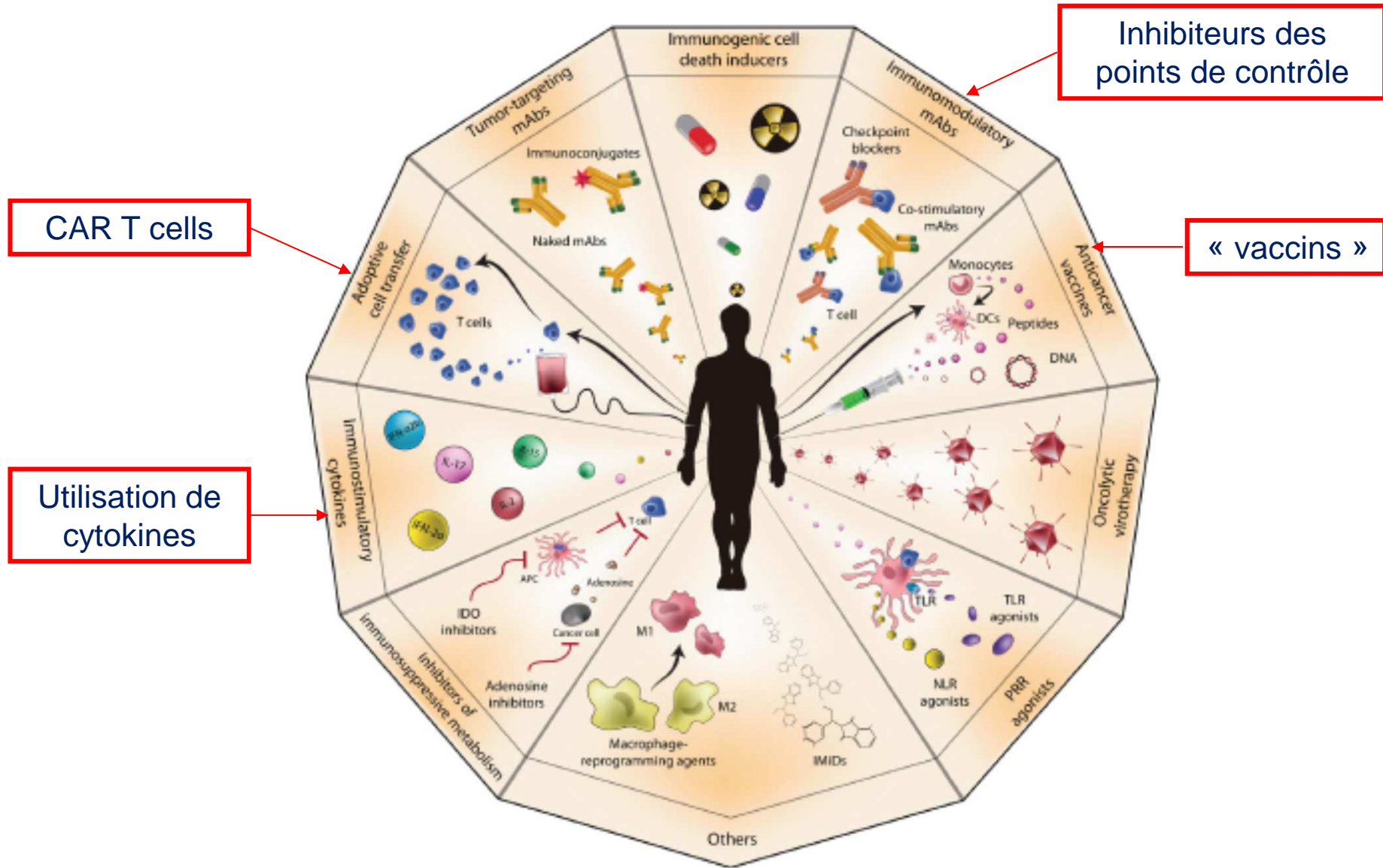


# L' immunothérapie anti-tumorale

- Rappels:
  - Le système immunitaire est très puissant (ex: rejet de greffe ou réaction du greffon contre l'hôte ou GVH)
  - Coopération étroite entre plusieurs types de cellules:
    - Lymphocytes, macrophages, polynucléaires, cellules dendritiques, etc....
  - Immunité humorale:
    - Lymphocytes B qui sécrètent les anticorps
  - Immunité cellulaire:
    - Lymphocytes T avec plusieurs sous-populations
- Les principes et objectifs de l'immunothérapie anti-tumorale:
  - Apprendre aux cellules de l'immunité à reconnaître les cellules cancéreuses et à les détruire:
    - Devenues invisibles car perte d'antigène de surface
    - Base de l'utilisation de vaccins anti-tumoraux
  - Stimulation de l'immunité anti-tumorale à médiation cellulaire
  - Stimulation et renforcement de l'activité des cellules cytotoxiques

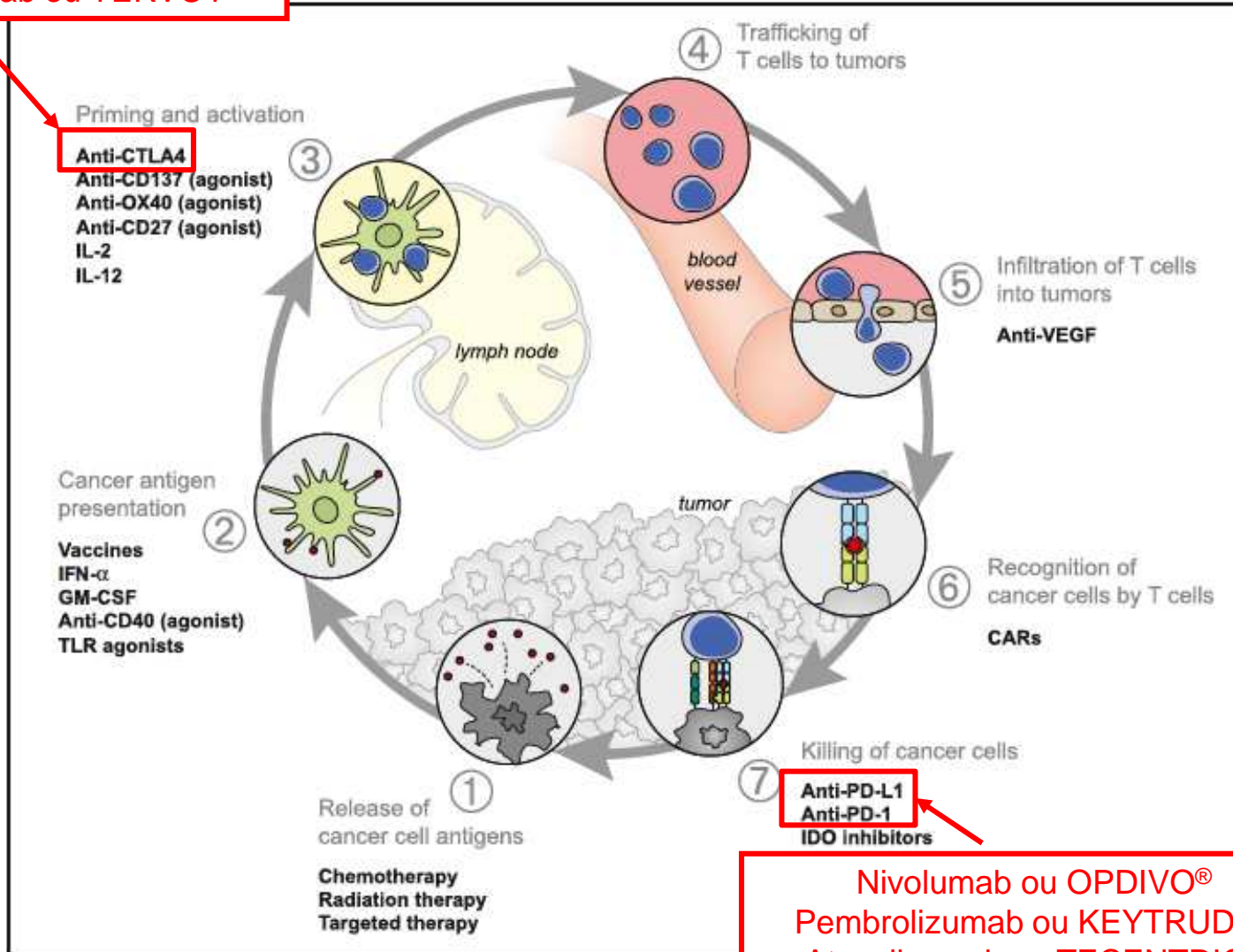


# L'immunothérapie anti-tumorale: Beaucoup de façons d'en faire...



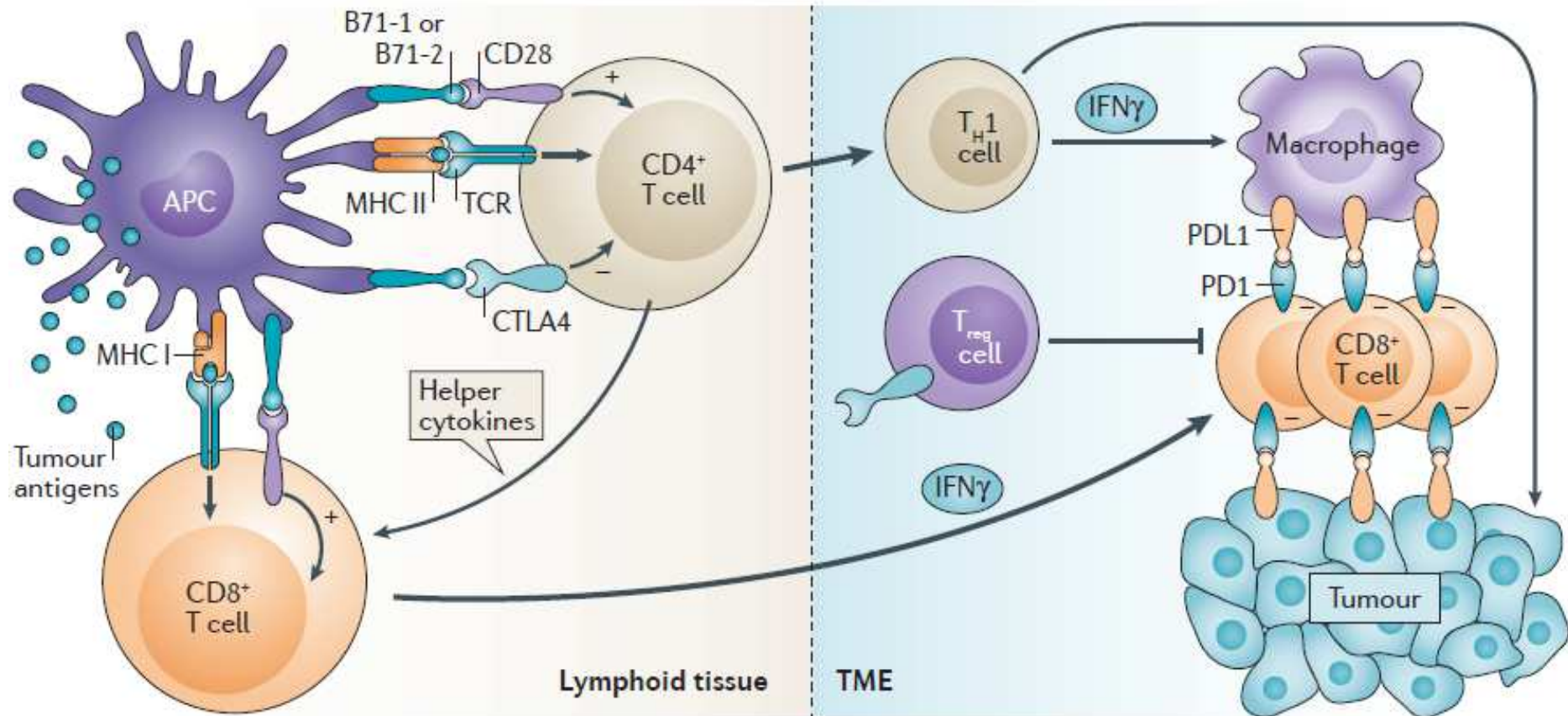
# Inhibition des « points de contrôle » de l'immunité

**Ipilimumab ou YERVOY®**



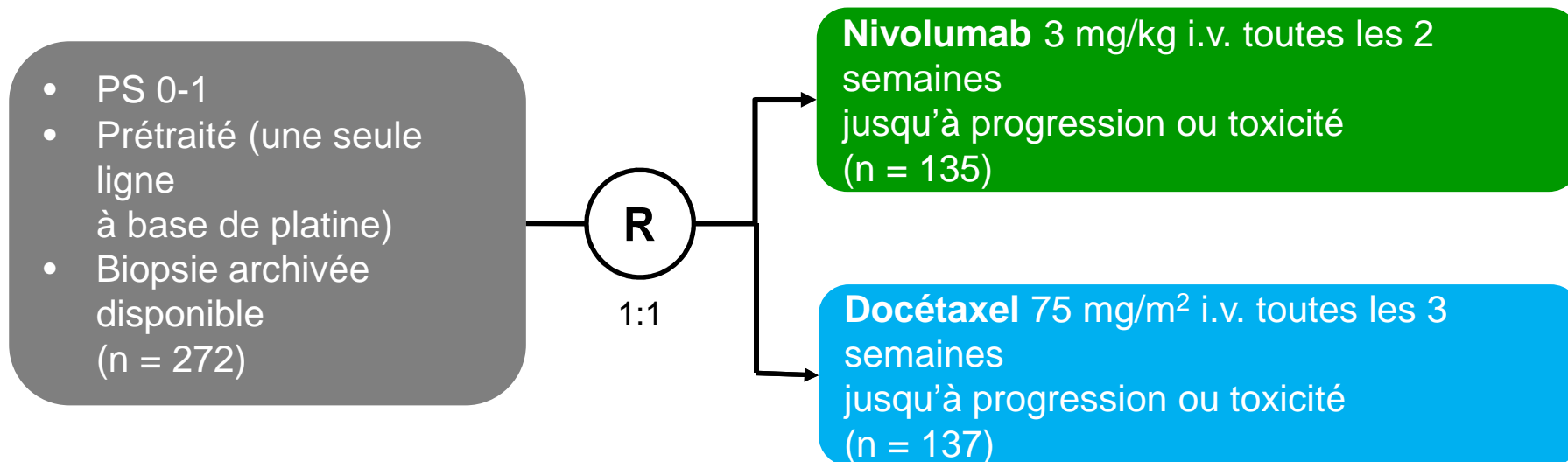
**Nivolumab ou OPDIVO®**  
**Pembrolizumab ou KEYTRUDA®**  
**Atezolizumab ou TECENTRIQ®**

# Sites d'action des inhibiteurs de "checkpoints"



# Etude CheckMate 017: Nivolumab vs docétaxel dans les cancers épidermoïdes

- **Objectif principal** : survie globale



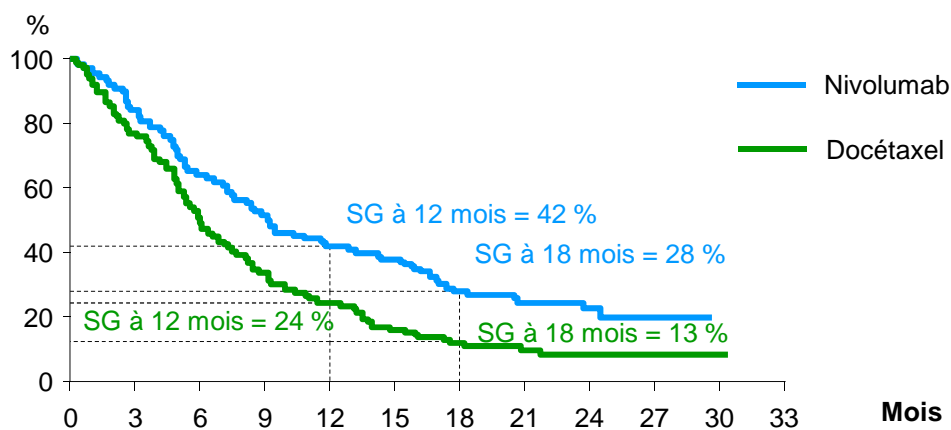
- **Objectifs secondaires**

- RO RECIST 1.1
- Tolérance
- Survie sans progression
- Efficacité selon l'expression de PD-L1
- Qualité de vie

# Etude CheckMate 017: Nivolumab vs docétaxel dans les cancers épidermoïdes

## Survie globale

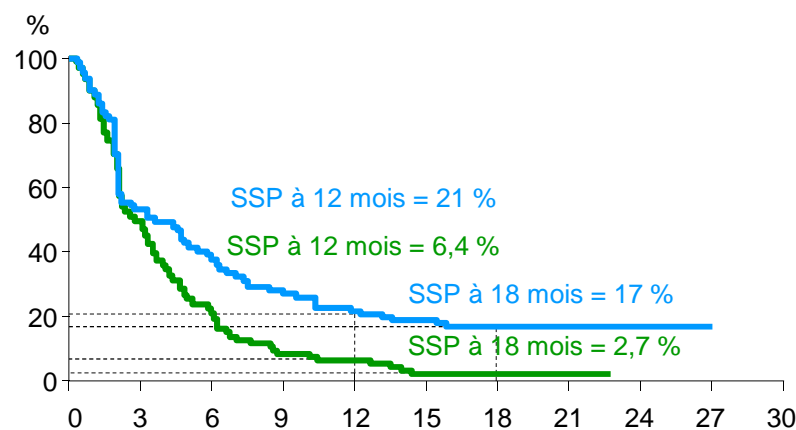
	Nivolumab (n = 135)	Docétaxel (n = 137)
Médiane, mois (IC <sub>95</sub> )	9,2 (7,33-12,62)	6,0 (5,29-7,39)
HR = 0,62 ; IC <sub>95</sub> : 0,48-0,81 ; p = 0,0004		



—	135	113	86	69	57	51	37	25	14	6	0	0
—	137	104	69	46	33	22	17	11	7	3	1	0

## Survie sans progression

	Nivolumab (n = 135)	Docétaxel (n = 137)
Médiane, mois (IC <sub>95</sub> )	3,5 (2,14-5,06)	2,8 (2,14-3,52)
HR = 0,63 ; IC <sub>95</sub> : 0,48-0,83 ; p = 0,0008		

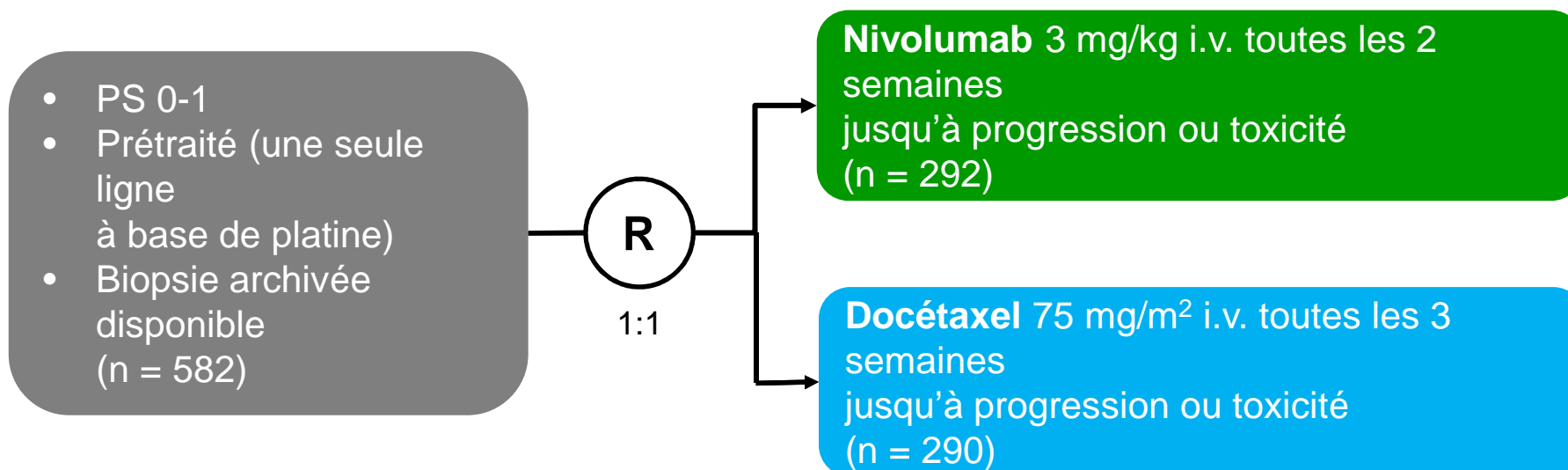


—	135	68	48	33	24	20	16	12	8	2	0
—	137	62	27	10	8	3	1	1	0	0	0



# Etude CheckMate 057: Nivolumab vs docetaxel dans les cancers non-épidermoïdes

- **Objectif principal** : survie globale

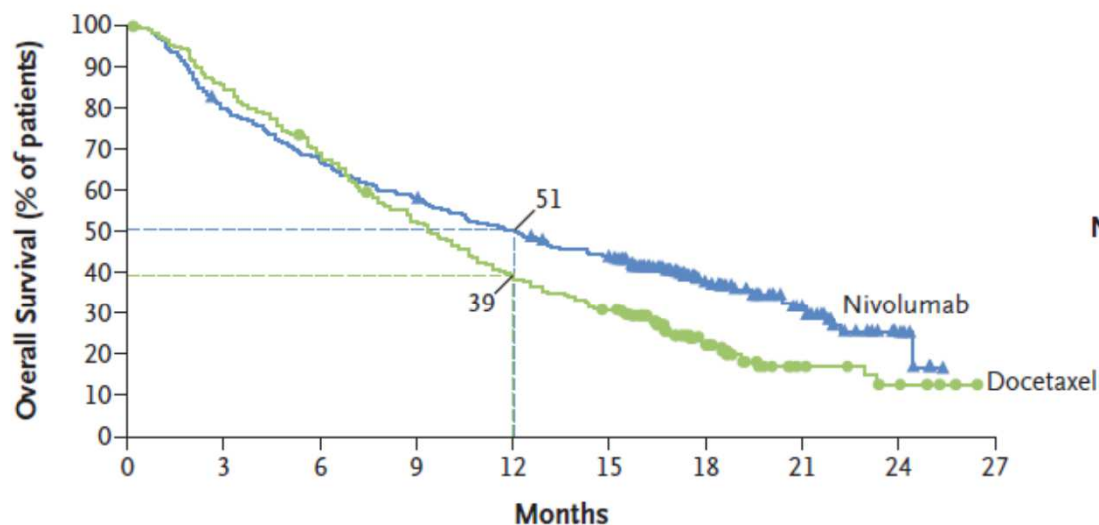


- **Objectifs secondaires**

- RO RECIST 1.1
- Tolérance
- Survie sans progression
- Efficacité selon l'expression de PD-L1
- Qualité de vie

# Etude CheckMate 057: Nivolumab vs docetaxel dans les cancers non-épidermoïdes

**A Overall Survival**



	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) <i>%</i>
<b>Nivolumab</b>	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
<b>Docetaxel</b>	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)  
P=0.002

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

# L'immunothérapie

## Première ligne



# Etude KEYNOTE-024

## Critères clés d'éligibilité

CBNPC non traité de  
stade IV

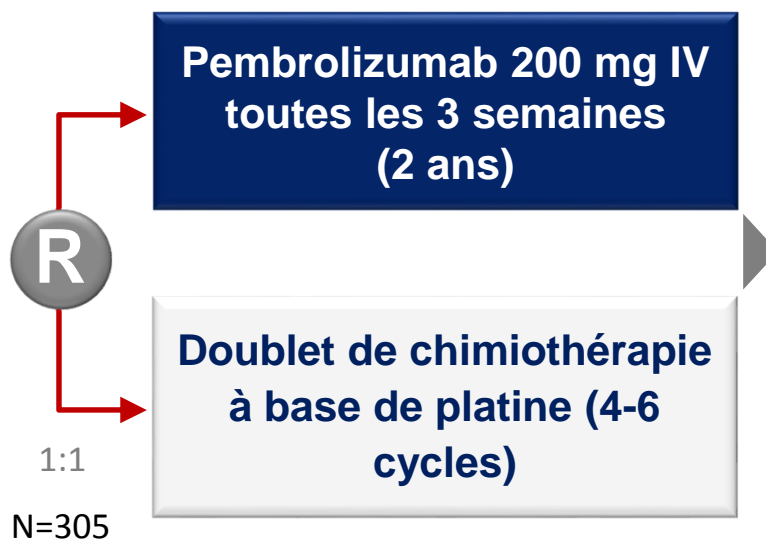
**PD-L 1 TPS  $\geq 50\%$**

ECOG PS 0-1

Pas de mutation *EGFR*  
activatrice ou de  
translocation *ALK*

Pas de métastases  
cérébrales non traitées

Pas de pathologie  
autoimmune active  
requérant une thérapie  
systémique



## Critères d'évaluation

**Principaux :**  
SSP (RECIST v1.1  
en aveugle, centre  
de revue  
indépendant)

**Secondaires :**  
SG, TRG, sécurité

**Exploratoires :**  
Durée de réponse

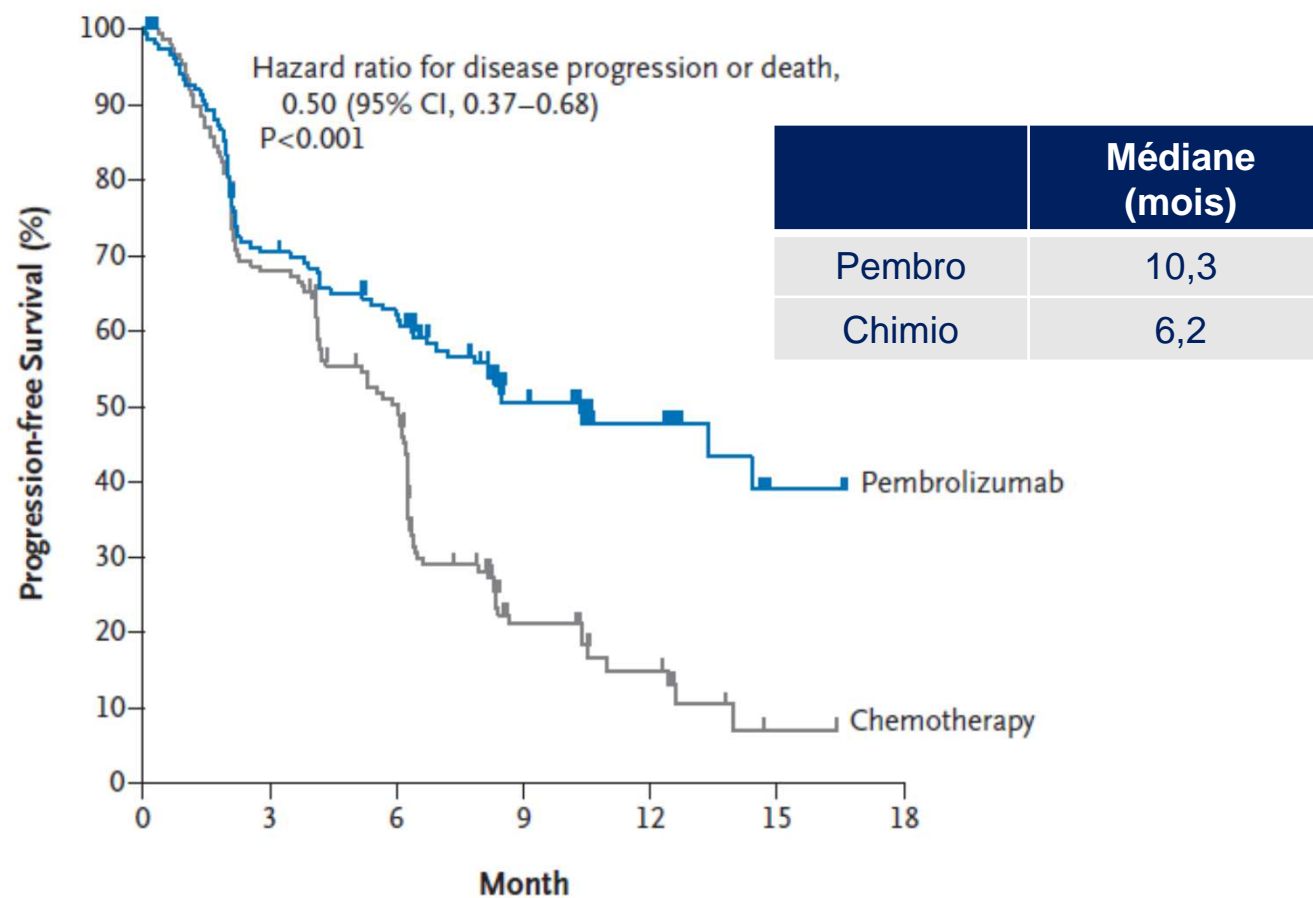
# Etude KEYNOTE-024

**Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics of Patients in the Intention-to-Treat Population.\***

Characteristic	Pembrolizumab Group (N = 154)	Chemotherapy Group (N = 151)
Age — yr		
Median	64.5	66.0
Range	33–90	38–85
Male sex — no. (%)	92 (59.7)	95 (62.9)
Region of enrollment — no. (%)		
East Asia	21 (13.6)	19 (12.6)
Non–East Asia	133 (86.4)	132 (87.4)
ECOG performance-status score — no. (%) <sup>†</sup>		
0	54 (35.1)	53 (35.1)
1	99 (64.3)	98 (64.9)
Smoking status — no. (%)		
Current	34 (22.1)	31 (20.5)
Former	115 (74.7)	101 (66.9)
Never	5 (3.2)	19 (12.6)
Histology — no. (%)		
Squamous	29 (18.8)	27 (17.9)
Nonsquamous	125 (81.2)	124 (82.1)
Brain metastases — no. (%)	18 (11.7)	10 (6.6)
Previous systemic neoadjuvant therapy — no. (%)	3 (1.9)	1 (0.7)
Previous systemic adjuvant therapy — no. (%)	6 (3.9)	3 (2.0)

# Etude KEYNOTE-024

## Survie sans progression

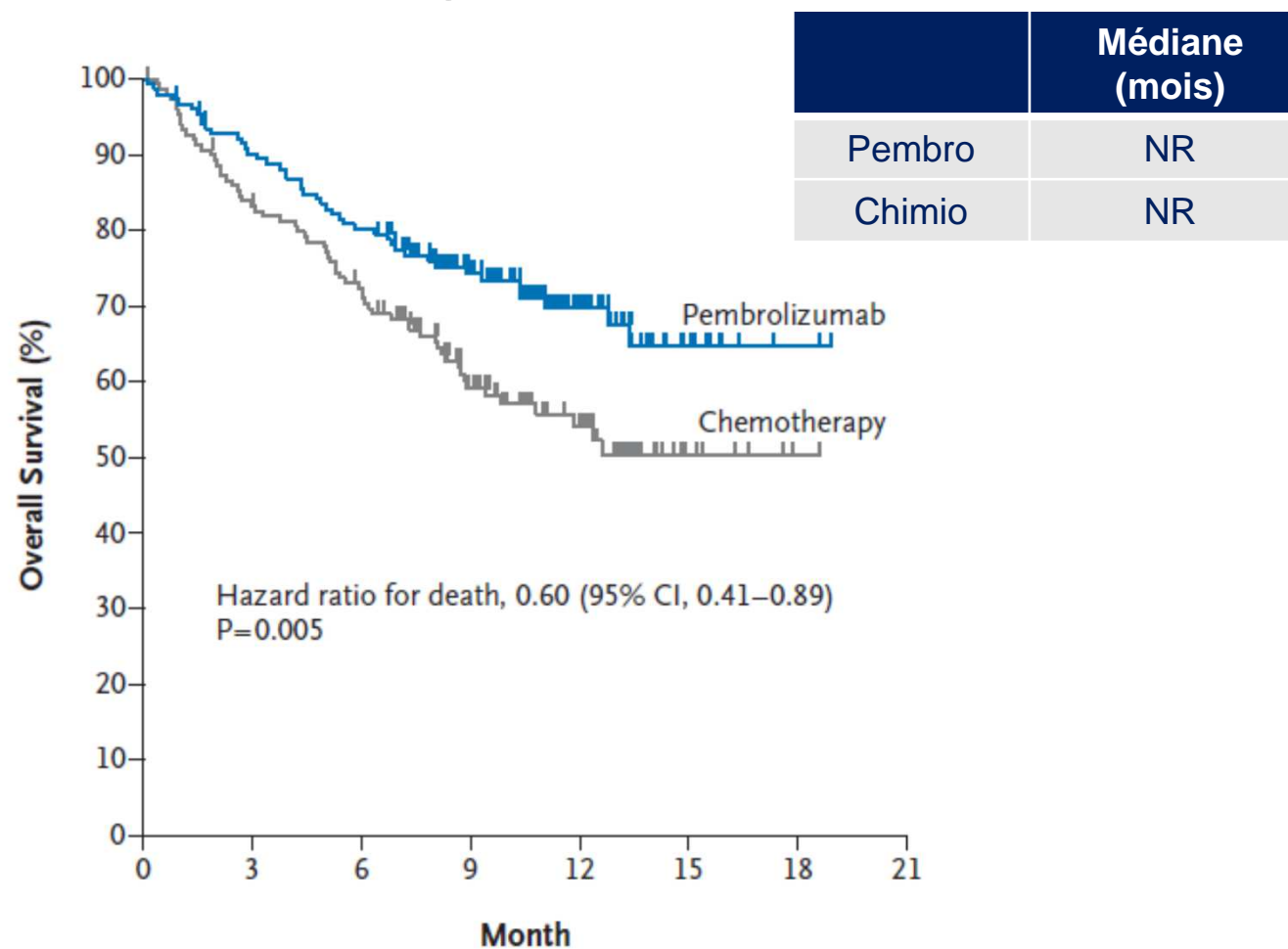


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapy	151	99	70	18	9	1	0



# Etude KEYNOTE-024

## Survie globale



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

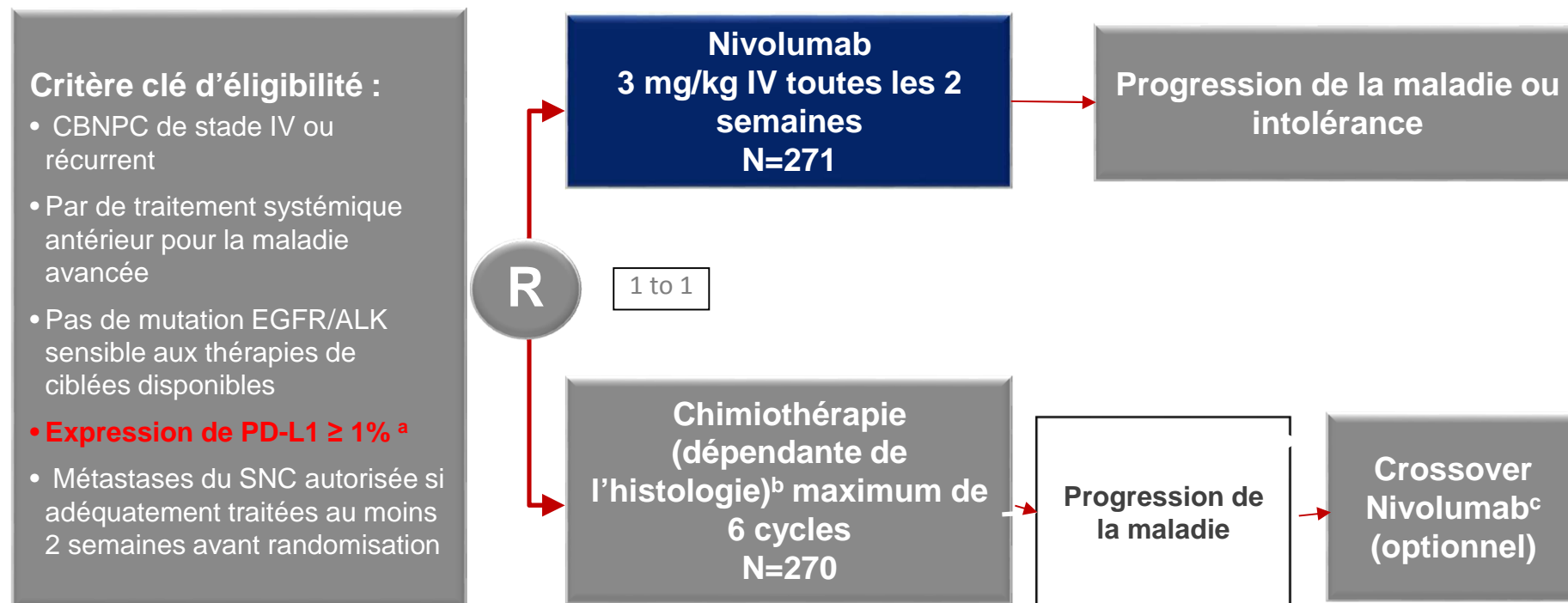
Reck M. et al. NEJM 2016 (9 octobre)

# Etude KEYNOTE-024

## Analyse de la réponse

Table 2. Summary of Response in the Intention-to-Treat Population.*		
Variable	Pembrolizumab Group (N= 154)	Chemotherapy Group (N= 151)
Objective response†		
No. of patients	69	42
% (95% CI)	44.8 (36.8 to 53.0)	27.8 (20.8 to 35.7)
Time to response — mo‡		
Median	2.2	2.2
Range	1.4 to 8.2	1.8 to 12.2
Duration of response — mo‡§		
Median	NR	6.3
Range	1.9+ to 14.5+	2.1+ to 12.6+

# Checkmate 026



## Facteurs de stratification de la randomisation :

- Expression de PD-L1 (<5% vs  $\geq 5\%$ )<sup>a</sup>
- Histologie (squameux vs non-squameux)

## Critère principal : SSP ( $\geq 5\%$ PD-L1+)<sup>d</sup>

### Critères secondaires :

- SSP ( $\geq 1\%$  PD-L1+)<sup>d</sup>
- SG
- TRG<sup>d</sup>

# Checkmate 026

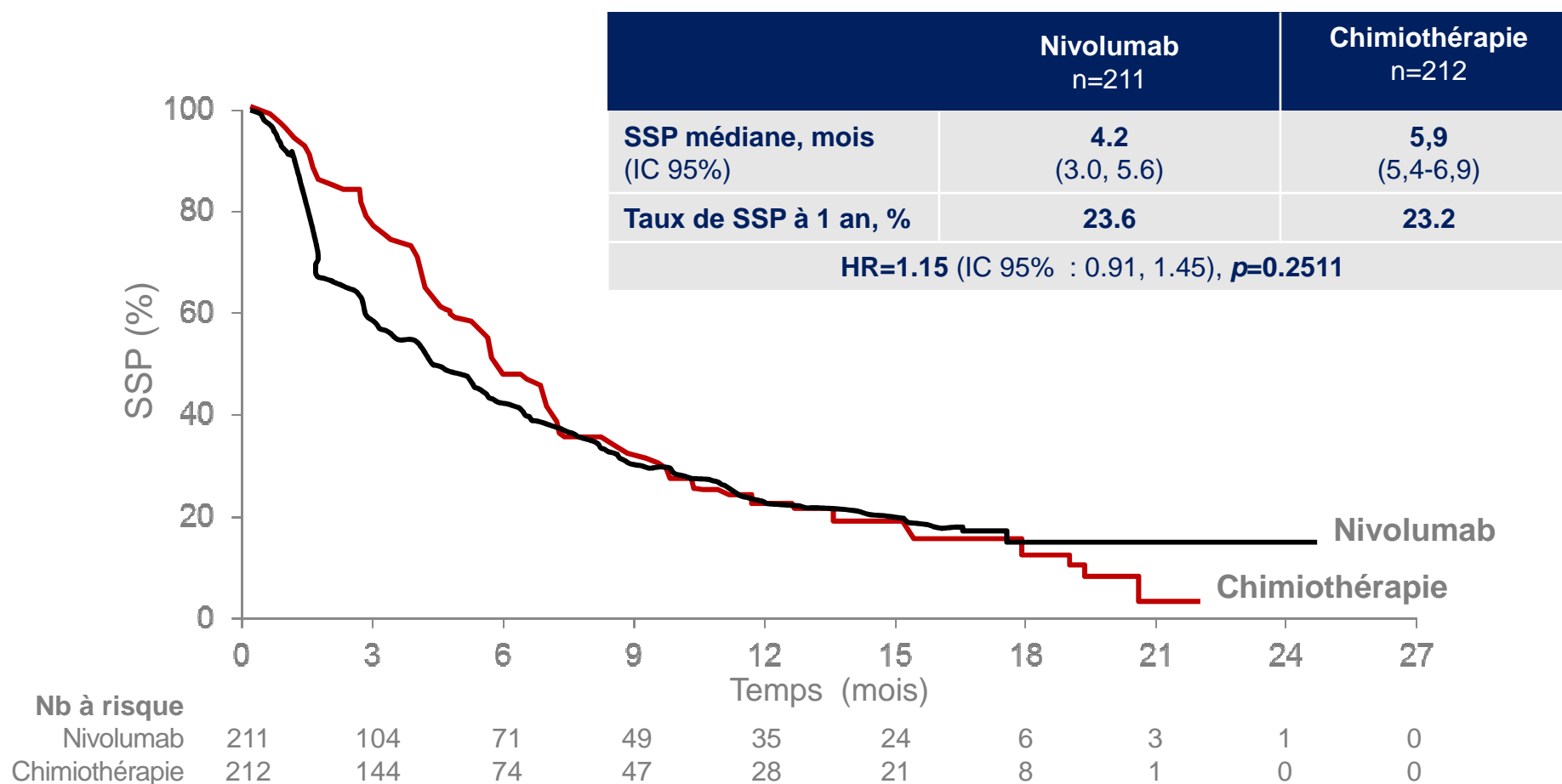
## Caractéristiques des patients

	Nivolumab n=271	Chimiothérapie n=270
<b>Age médian, années (intervalle)</b>	63.0 (32, 89)	65.0 (29, 87)
<b>Femme, %</b>	32.1	45.2
<b>ECOG PS, %</b>		
0	31.4	34.4
1/≥2	67.5/0.7	64.4/1.1
<b>Statut tabagique, %</b>	76.8	77.8
Fumeur actif	48.7	60.7
Ancien fumeur	32.5	46.7
Non fumeur	20.7	27.4
<b>Thérapie systémique antérieure, (%)</b>		
Adjuvant/néoadjuvant	8.1/1.8	9.3/1.5
<b>Radiothérapie antérieure, %</b>	37.6	39.6
<b>Expression de PD-L1, %</b>		
≥5%	76.8	77.8
≥25%	48.7	60.7
≥50%	32.5	46.7
≥75%	20.7	27.4



# Checkmate 026

## Survie sans progression chez les patients PD-L1 $\geq$ 5%



Tous les patients randomisés (PD-L1+  $\geq$  1%): HR=1.17 (IC 95% : 0.95, 1.43)

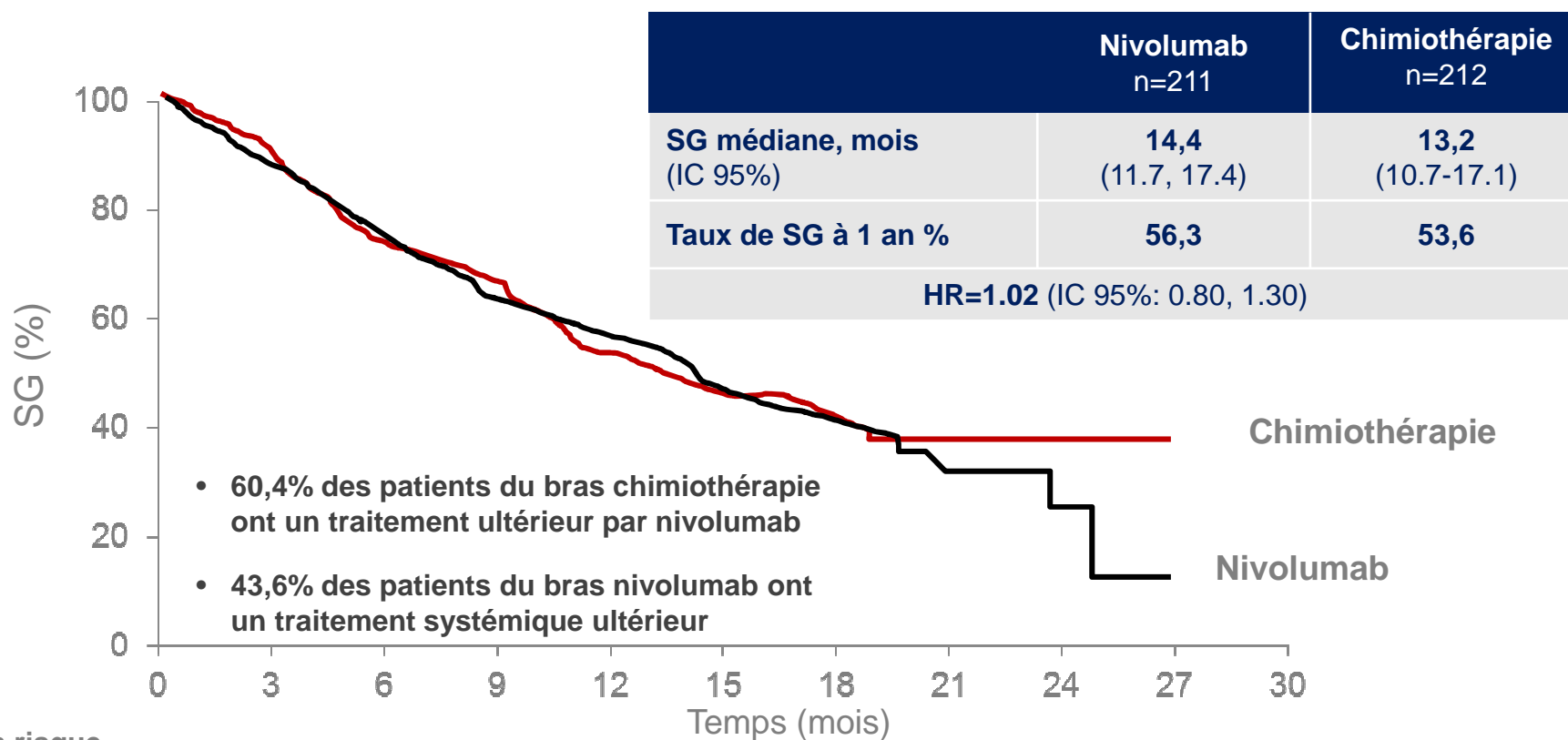
## Checkmate 026

### Réponse (PD-L1+ $\geq 5\%$ )

	Nivolumab n=211	Chimiothérapie n=212
<b>TRG, % (IC 95%)</b>	26.1 (20.3, 32.5)	33.5 (27.2, 40.3)
<b>Meilleure réponse globale, %</b>		
Réponse complète	1.9	0.5
Réponse partielle	24.2	33.0
Maladie stable	38.4	47.2
Maladie progressive	27.5	9.9
Indéterminé	8.1	9.4
<b>Délai de réponse médiane, mois (intervalle)</b>	2.8 (1.2, 13.2)	2.6 (1.2, 9.8)
<b>Durée de réponse médiane, mois (IC 95%)</b>	12.1 (8.8, NA)	5.7 (4.2, 8.5)

# Checkmate 026

## Survie globale chez les patients PD-L1 $\geq 5\%$



Nb à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	211	186	156	133	118	98	49	14	4	0	0
Chimiothérapie	212	186	153	137	112	91	50	15	3	1	0

Tous les patients randomisés (PD-L1+ $\geq 1\%$ ): HR=1,07 (IC 95% : 0.86, 1.33)

## Pembrolizumab et chimiothérapie contre chimiothérapie en 1re ligne des CBNPC étude de phase 2 KEYNOTE 021 cohorte G

- CBNPC non épidermoïdes
- Stade IIIB/IV
- Ni EGFR muté ni ALK +
- Expression de PD-L1 évaluable
- ECOG 0-1
- Pas de pneumopathie infiltrative sous corticoïde

n = 123

R

1:1

Pembrolizumab 200-mg dose fixe i.v.  
/3 sem ./max 2 ans  
Carboplatine ASC5  
Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> pour 4 cycles  
Maintenance pemetrexed possible

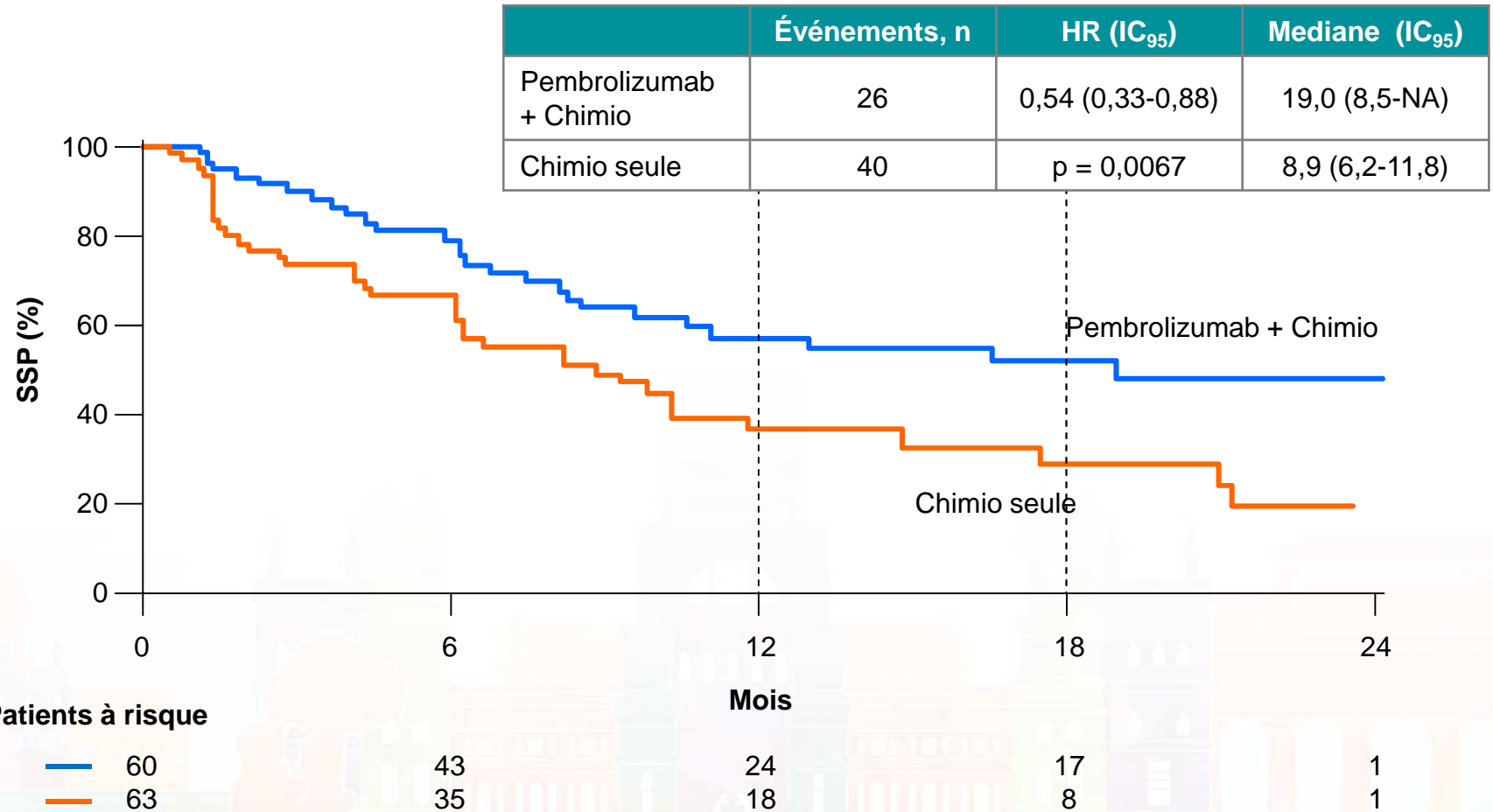
Cross over pembrolizumab possible à progression

Carboplatine ASC5  
Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> pour 4 cycles  
Maintenance pemetrexed possible

- Objectif principal : RO %
- Objectifs secondaires : SSP, SG, tolérance, relation PD-L1 efficacité

# Pembrolizumab et chimiothérapie contre chimiothérapie en 1re ligne des CBNPC étude de phase 2 KEYNOTE 021 cohorte G (3)

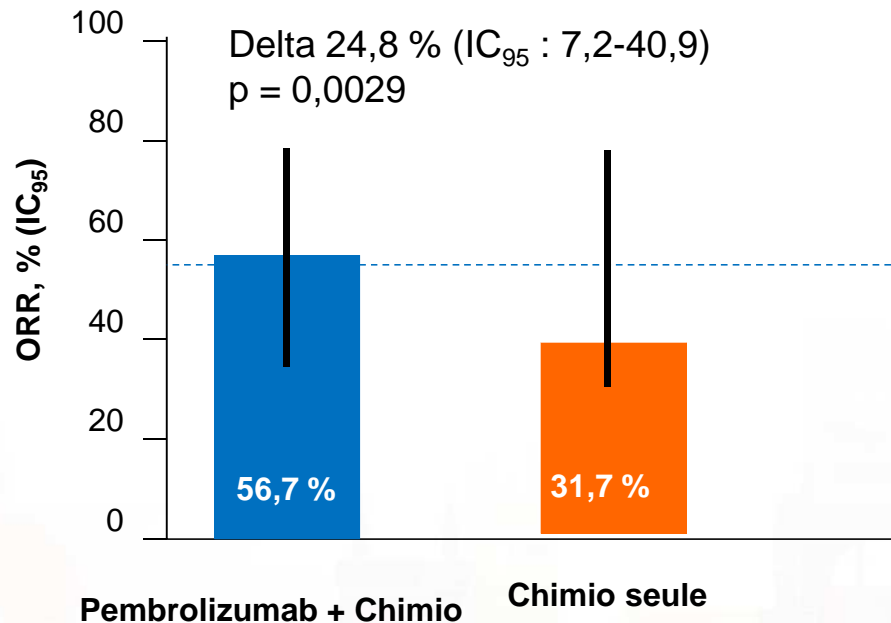
## Survie sans progression



Attention, ceci est un compte-rendu de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche, ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé. Transparence et ne doivent donc pas être mises en pratique.

## Pembrolizumab et chimiothérapie contre chimiothérapie en 1re ligne des CBNPC étude de phase 2 KEYNOTE 021 cohorte G (4)

### Réponse Objective

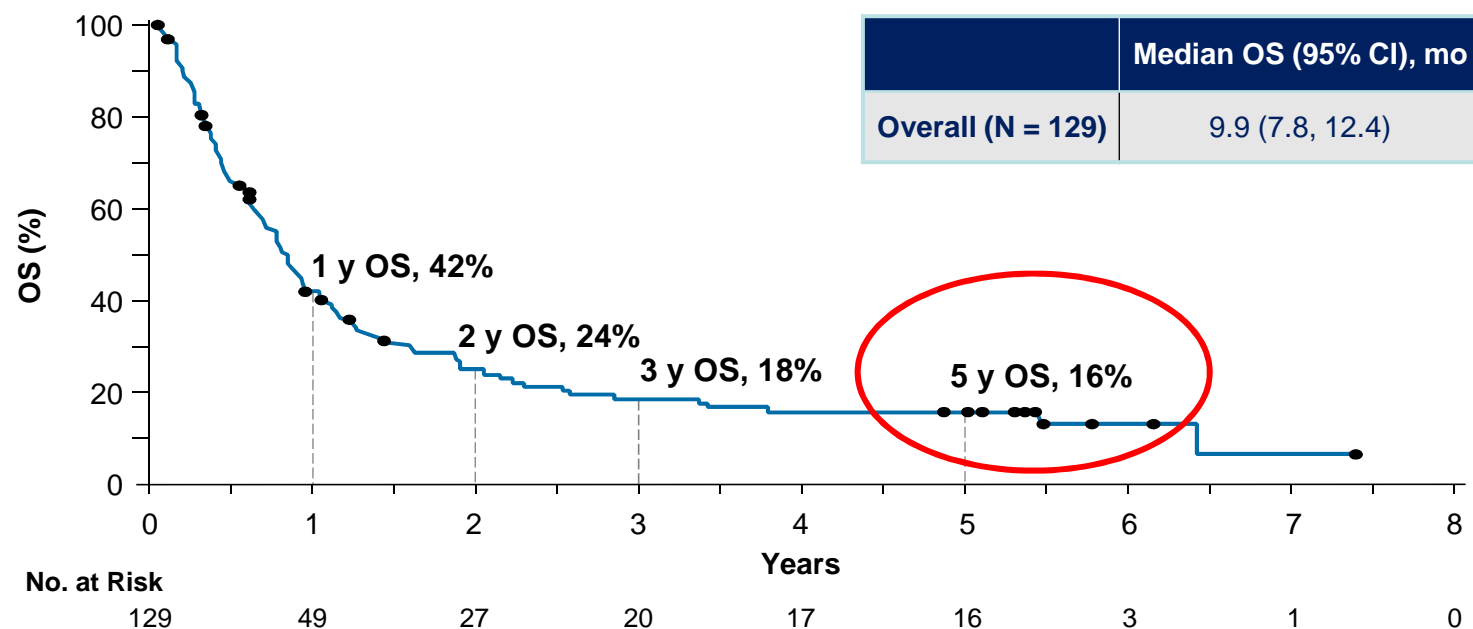


- Durée de la réponse
- Pembro + Chimio : NA
  - Réponse persistante 50 %
- Chimio : NA
  - Réponse persistante 40 %

# Résultats à 5 ans essai CA209-003

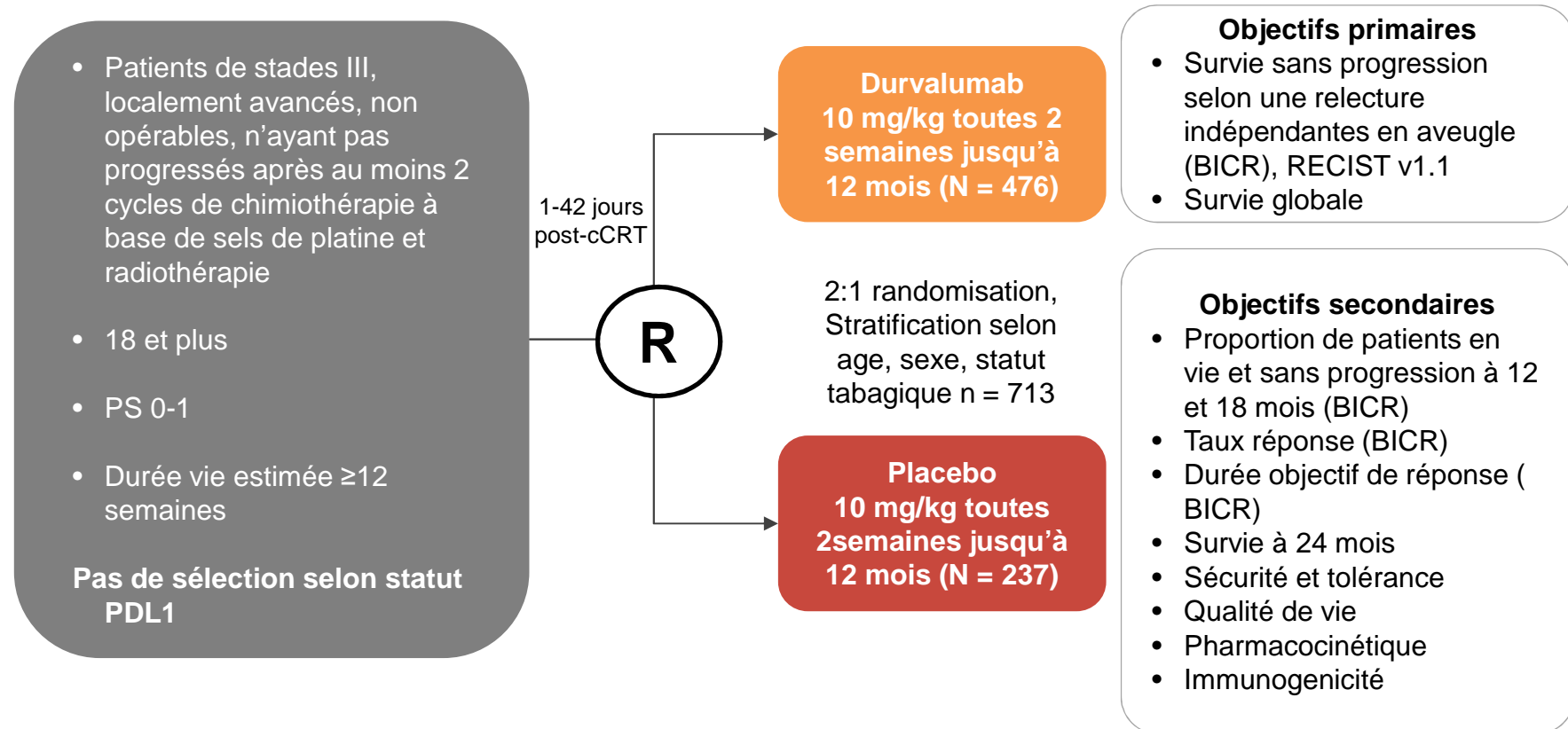
## Phase I nivolumab

( 3 cohortes)



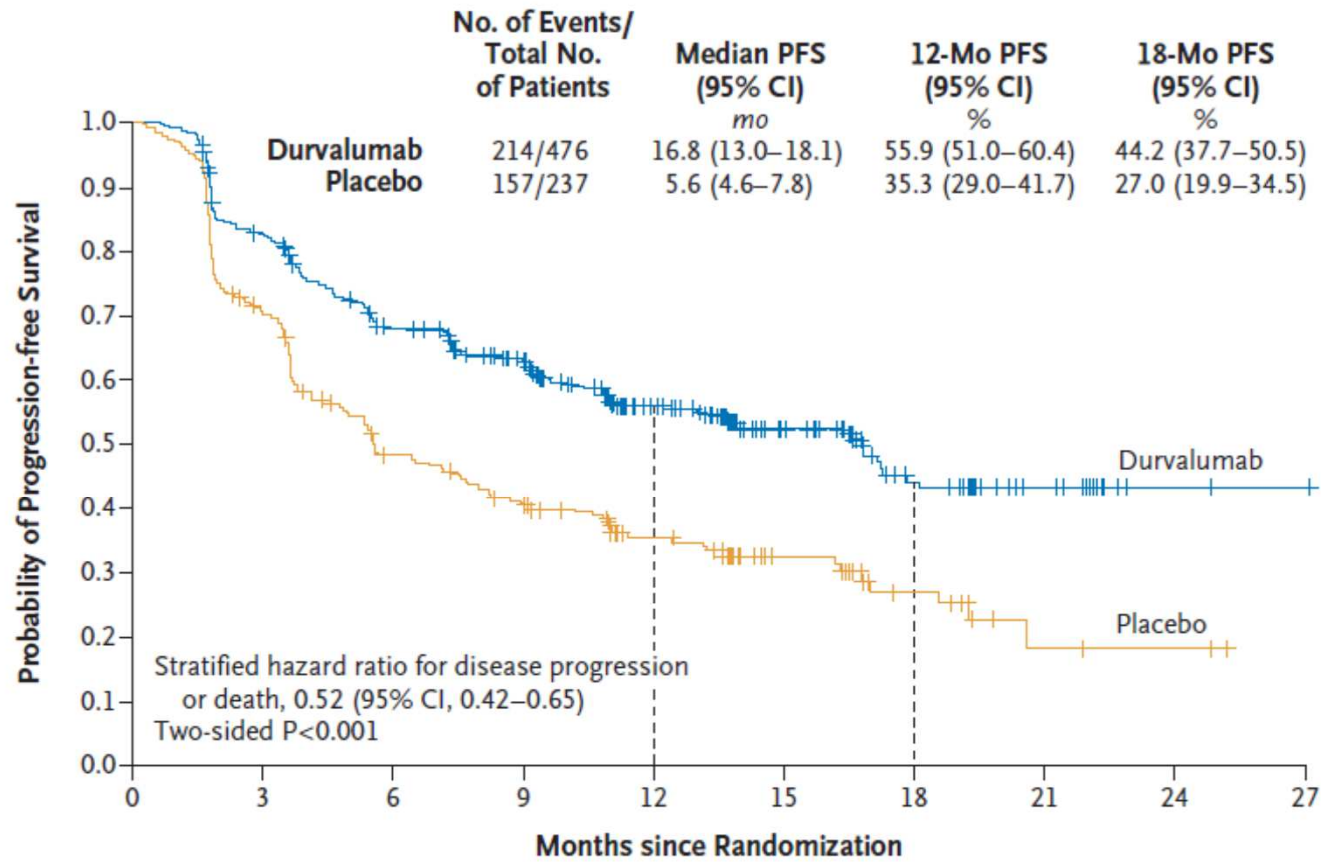
- Nivolumab 1 mg/kg toutes les 2 sem
- Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 sem
- Nivolumab 10 mg/Kg toutes les 2 sem

# Essai PACIFIC: durvalumab après CT-RT





# Essai PACIFIC: durvalumab après CT-RT

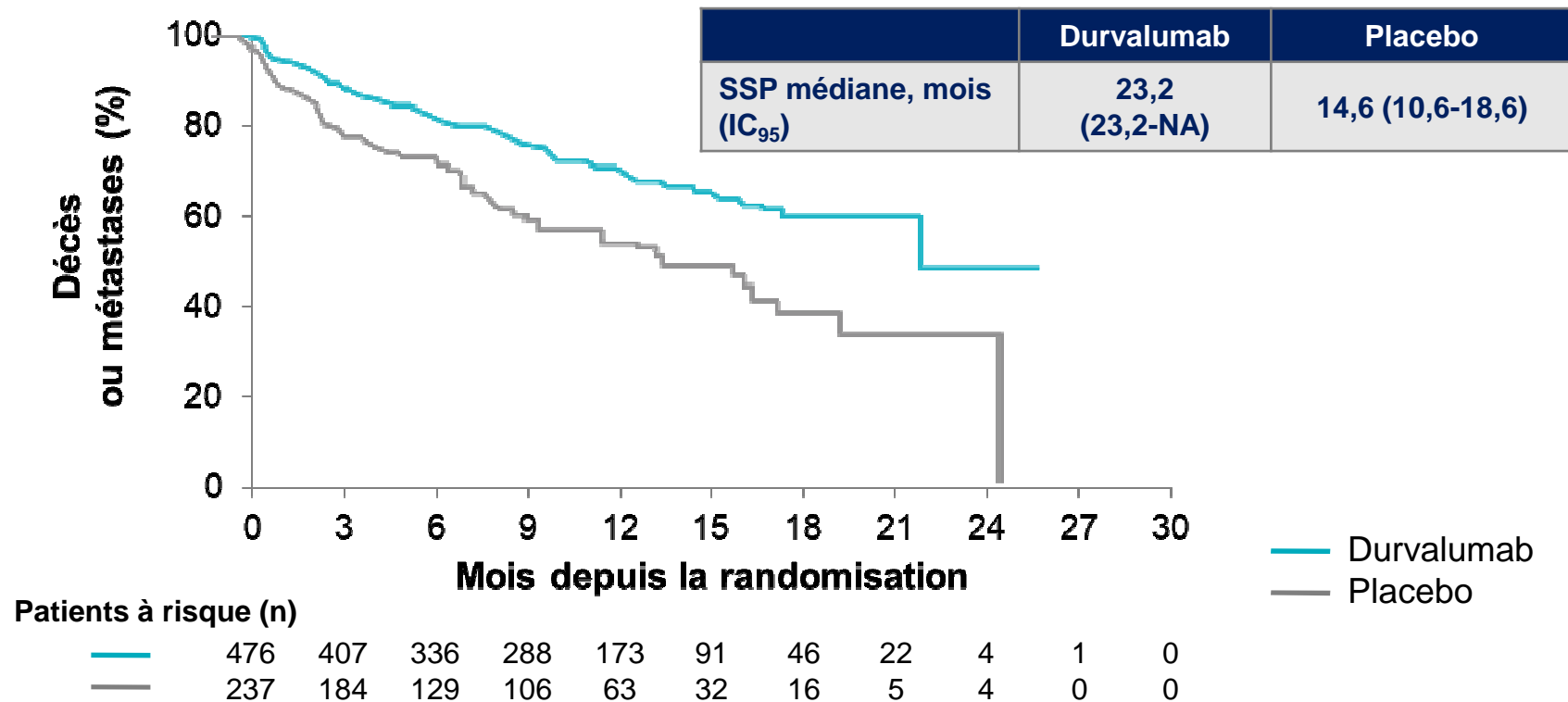


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

# Essai PACIFIC: durvalumab après CT-RT

Temps jusqu'au décès ou jusqu'à l'apparition de métastases

HR stratifié : 0,52 (IC<sub>95</sub> : 0,39-0,69)  
p < 0,0001



## Quel Ac anti-PD-L1? Quel seuil?

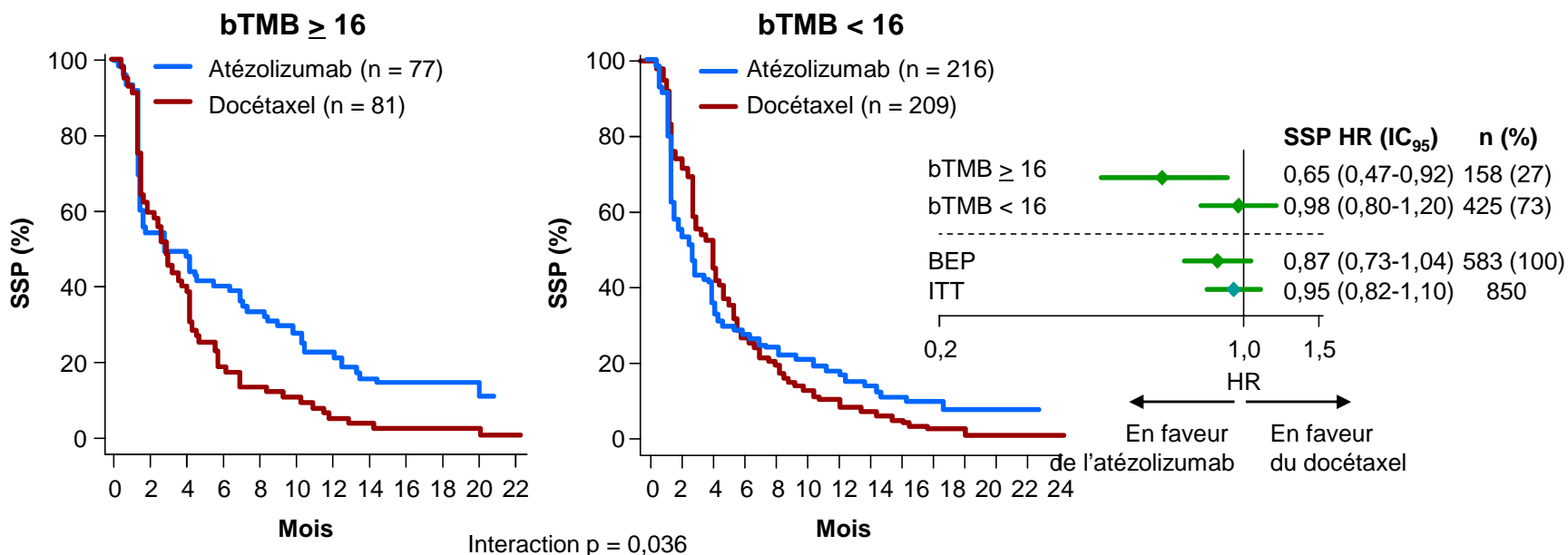
**Table 3.** Comparison of PD-L1 immunohistochemical assays

Variable	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab
Manufacturer	Bristol-Myers Squibb	Merck	Genentech/Roche	MedImmune/AstraZeneca
Diagnostic partner	Dako	Dako	Ventana	Ventana
Antibody clone	28-8	22C3	SP142	SP263
Autostainer	Link 48	Link 48	BenchMark ULTRA	BenchMark ULTRA
Expression location	Tumor cell membrane (any intensity)	Tumor cell membrane (any intensity)	Tumor cells and tumor-infiltrating immune cells	Tumor cell membrane (any intensity)
Definition of positivity	PD-L1(1): cutoffs of $\geq 1\%$ , $\geq 5\%$ , and $\geq 10\%$	PD-L1(1): cutoffs of $\geq 1\%$ and $\geq 50\%$	PD-L1(1) cutoffs TC3 ( $\geq 50\%$ ), TC2 ( $\geq 5\%$ and $< 50\%$ ), TC1 ( $\geq 1\%$ and $< 5\%$ ), TC0 ( $< 1\%$ ) IC3 ( $\geq 10\%$ ), IC2 ( $\geq 5\%$ and $< 10\%$ ), IC1 ( $\geq 1\%$ and $< 5\%$ ), IC0 ( $< 1\%$ )	PD-L1(+): cutoff of $\geq 25\%$
FDA status of PD-L1 assay	Approved-complementary biomarker	Approved-companion diagnostic	NA	NA
Select references	Brahmer et al. [8] Borghaei et al. [9]	Garon et al. [43] Herbst et al. [45]	Fehrenbacher et al. [46]	Antonia et al. [53]

Abbreviations: FDA, U.S. Food and Drug Administration; IC, tumor-infiltrating immune cells; NA, not available; PD-L1, programmed cell death ligand-1; TC, tumor cells.

# Un nouveau biomarqueur: la charge mutationnelle?

- SSP étude OAK (atezolizumab) en fonction charge mutationnelle de la tumeur



- Population avec une bTMB ≥ 16 : 27 % des patients (population évaluable)

Les signes cliniques suivants peuvent inaugurer un effet indésirable sévère. A surveiller dès apparition.

## INFORMATION DU PATIENT

### EI GASTRO-INTESTINAUX

- **Diarrhées**
- Changement significatif du nombre de selles
- Douleur abdominale
- Colite
- Présence de sang ou mucus dans les selles
- Perforation gastro-intestinale
- Signes de péritonéaux
- Ileus
- Hémorragie gastro-intestinale

### EI HEPATIQUES

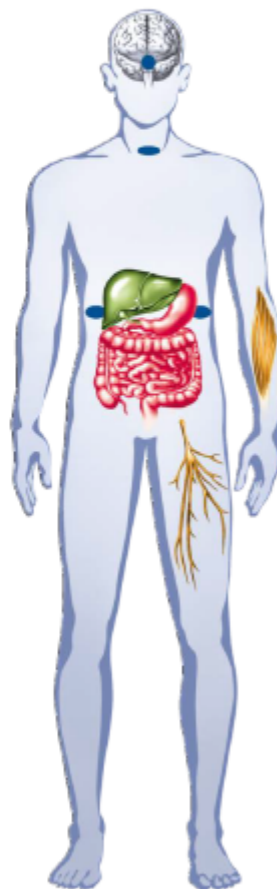
Anomalies des **enzymes hépatiques** (ASAT, ALAT) ou bilirubine totale

### EI CUTANES

**Prurit**  
**Rash** (éruption cutanée)

### Ei ostéo-articulaires

Polyarthralgies  
Myalgies



### EI NEUROLOGIQUES

Neuropathie motrice (Faiblesse musculaire unilatérale ou bilatérale)  
Neuropathie sensitive (altérations sensorielles, paresthésie)

### EI ENDOCRINIENS

- **Fatigue**
- **Maux de tête**
- Troubles psychiques
- Altération du champ visuel
- Hypotension
- **Anomalies biologique de la fonction thyroïdienne et/ou anomalie du bilan ionique plasmatique**
- Hypopituitarisme
- Insuffisance surrénale
- Hyperthyroïdie
- Hypothyroïdie

### AUTRES EI

**Manifestations oculaires**  
**Manifestations respiratoires**

# Toxicités des inhibiteurs de checkpoint

**Figure 2. Time to onset of first treatment-related select AE by category (any grade)<sup>a</sup>**

