

Néoplasie pulmonaire



Dr Hamdi Abeidi

Sion, le 16.04.2019

EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Chiffres Suisses...

85% patients atteints en meurent

12% des cancers de l'adulte (16% hommes, 8% femmes)

17% des décès par cancer, 2x plus d'hommes que de femmes

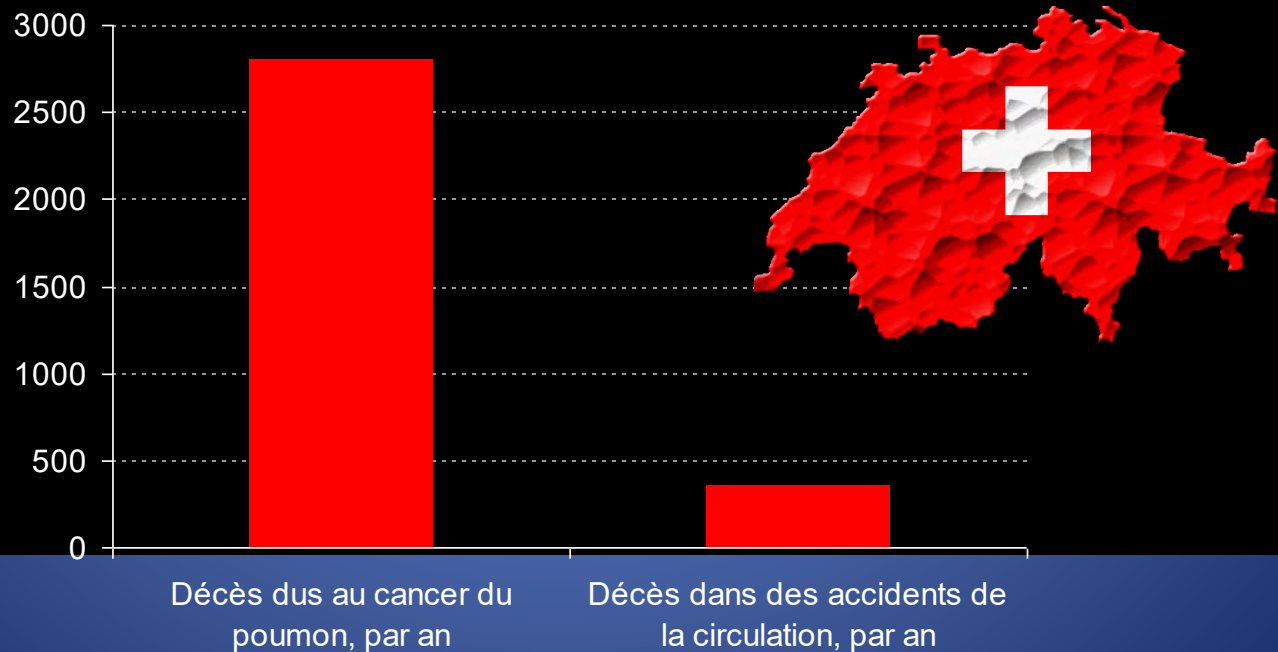
> 50% chez des personnes de moins de 65 ans

PLUS LOIN...

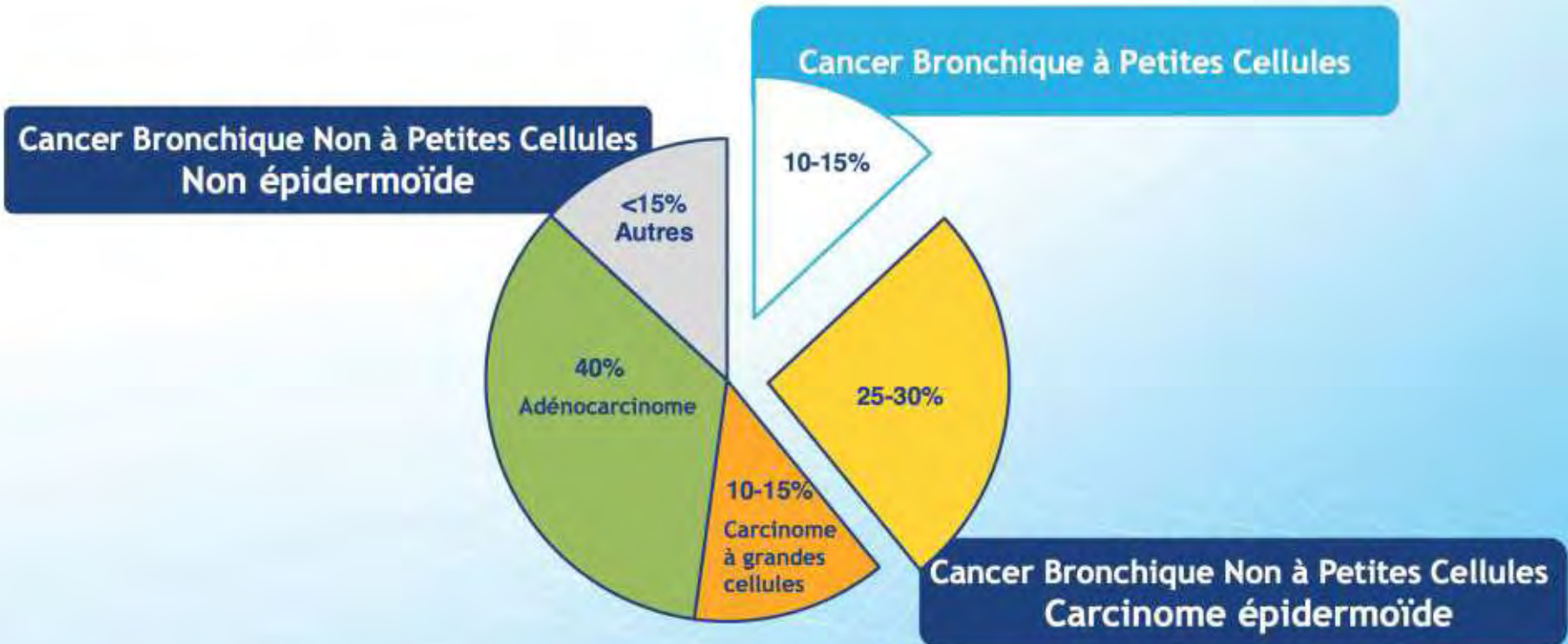
- En Europe touche 55 personnes /100000/ an
- Augmentation globale de l'incidence mondiale
- Première cause de mortalité liée au cancer dans le monde
- 1/3 des décès oncologiques en Europe (> sein + prostate + colon)
- Les femmes ont rejoint les hommes aux USA (70/100'000)
- Reflète directement la prévalence du tabagisme

EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

- Le cancer du poumon est l'une des formes de cancer les plus dangereuses qui soient. Cette maladie a une issue fatale chez 85% des patients.
- Chaque année, 3600 nouveaux cas de cancer du poumon sont recensés en Suisse.



Classification histologique des cancers broncho-pulmonaires



Une étape décisive pour le dépistage du cancer pulmonaire

- Une première étude américaine a apporté beaucoup d'espoir (National Lung, Screening Trial).
- En faisant un dépistage pour les patients de plus de 55 ans ayant fumé plus de 20 ans l'équivalent d'un paquet de cigarettes par jour.
- Il était démontré qu'une vie serait sauvée en pratiquant environ 300 CT-scans thoraciques.
- Malheureusement, les critères de lecture n'étaient pas assez sélectifs, avec une valeur prédictive positive de 7 % pour chaque anomalie.
- Ainsi, la morbidité et la mortalité occasionnées par le suivi des diverses anomalies découvertes annulaient dans les études européennes le bénéfice oncologique attendu.

Une étape décisive pour le dépistage du cancer pulmonaire

- Des projets de grande envergure ont permis de préciser la lecture des clichés avec en particulier les recommandations de la «**Fleischner Society**» offrant des algorithmes pour l'interprétation des anomalies atteignant des valeurs prédictives positives passant de 7 à 41 %, en intégrant en particulier la
- *volumétrie des lésions*
- *Leur temps de doublement inférieur ou supérieur à 400 jours pour des lésions suspectes*

Les résultats obtenus ainsi et annoncés à la Conférence mondiale du cancer pulmonaire à Toronto le 25 septembre 2018 (WCLC 2018), redonnent un élan réel qui risque de changer en nos pratiques.

Les critères choisis avaient une valeur prédictive positive de 41 %, avec 0,8-1,1 % de tumeurs détectées pour 100 CT-scans, lors de la première, deuxième, quatrième et sixième années de test.

La survie des patients avec cancer pulmonaire à 10 ans a été améliorée de 26 % pour les hommes et de 39 à 61 % pour les femmes

Une étape décisive pour le dépistage du cancer pulmonaire

- l'Association américaine des patients (American Lung Association) et l'association des pneumologues américains (American Thoracic Society) lancent des programmes de détection des tumeurs dans plus de 530 centres médicaux de 42 Etats des Etats-Unis.
- La Société européenne de pneumologie a programmé un workshop pour la mise en route de recommandations pour la détection des tumeurs en Europe.
- Une partie essentielle sera aussi de déterminer, avec les radiologues, les programmes automatiques de détection pour une première sélection des anomalies thoraciques.
- En Suisse, des groupes de travail pluridisciplinaire vont recommencer leurs travaux à la lumière des nouvelles connaissances acquises récemment aux Etats-Unis, en Angleterre et en Europe du Nord.
- **Ces derniers résultats sont très encourageants, probablement par le fait d'avoir pu détecter près de 69 % des cancers au stade précoce de stade I a ou b, au lieu de 10 % dans le groupe contrôle.**

Une étape décisive pour le dépistage du cancer pulmonaire

- Ces efforts devront être acceptables pour les assurances et les pouvoirs publics, avec des analyses coûts-bénéfices qui devront être validées.
- La pression des associations de patients sera importante.
- Des programmes d'éviction des facteurs de risque tels que le tabac devront être renforcés en parallèle.
- sujets à risque en fonction de leur hérédité, de leurs activités, de leur environnement en plus des pathologies pulmonaires déjà existantes.

Patient avec pneumonie, quand penser à une possible néoplasie pulmonaire sous-jacente ?

Pneumonie persistante

- Une pneumonie qui ne guérit pas est un problème fréquent en pratiques hospitalière et ambulatoire.
- Un *carcinome endobronchique* peut être une cause d'obstruction bronchique et ainsi favoriser le développement de pneumonie postobstruction.
- Parmi les néoplasies, l'adénocarcinome de type lépidique (anciennement bronchiolo-alvéolaire) peut engendrer une condensation parenchymateuse focale en association à un bronchogramme aérien imitant un foyer infectieux.
- Il y a souvent une discrépance entre l'étendue de la lésion et l'état clinique rassurant du patient.
- Il faut prendre en compte plusieurs facteurs devant une telle situation. Premièrement, l'adéquation de l'antibiothérapie; deuxièmement, le statut immunitaire du sujet; finalement toute complication infectieuse du foyer de pneumonie doit être exclue.
- Un consilium pneumologique peut s'avérer nécessaire pour le médecin de premier recours afin d'évaluer l'indication à une bronchoscopie.

Les investigations pour un cancer pulmonaire

IMAGERIE

radiographie du thorax
scanner thoracique
PET-CT
+/- scintigraphie pulmonaire

BIOPSIE PULMONAIRE

Afin de poser un diagnostic de certitude, il est nécessaire dans la quasi-totalité des cas. Cette biopsie permet d'exclure ou de confirmer qu'il s'agit d'un cancer pulmonaire et surtout d'en définir le type exact afin d'envisager le traitement le mieux adapté. La biopsie peut être transthoracique, endobronchique ou chirurgicale.

MÉDIASTINOSCOPIE

Il s'agit d'une intervention chirurgicale réalisée en anesthésie générale par les chirurgiens thoraciques. Elle a pour but de prélever in toto des ganglions repérés comme suspects à l'imagerie du thorax, si EBUS –ve

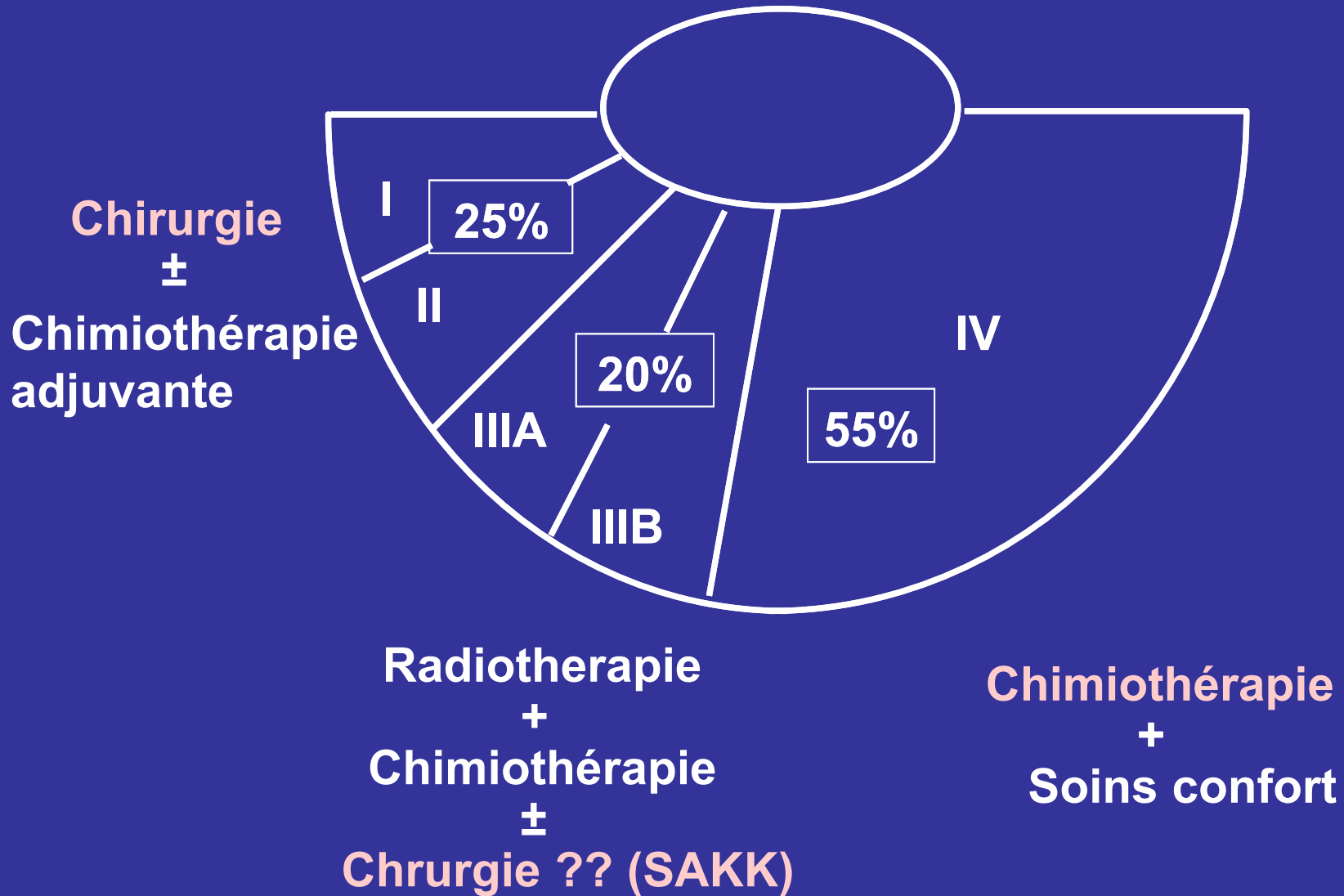
BILAN FONCTIONNEL PULMONAIRE

Une fois le diagnostic de cancer pulmonaire retenu, il est nécessaire de choisir rapidement le meilleur traitement. Pour tous les traitements envisagés, il est nécessaire de connaître au préalable l'état fonctionnel des poumons.

BILAN EN VUE D'UNE INTERVENTION CHIRURGICALE

Si le traitement envisagé est une chirurgie>>>test d'effort +/- scintigraphie pulmonaire.

TRAITEMENTS NSCLC



Stades IV maladies métastatiques

Pronostic et survie historique

Traitement à but de prolongation survie et amélioration de qualité de vie

Survie moyenne historique 8-16 mois

Chimiothérapie combinée 1^{ère} ligne (doublet avec platine)

Taux réponse 20-30%

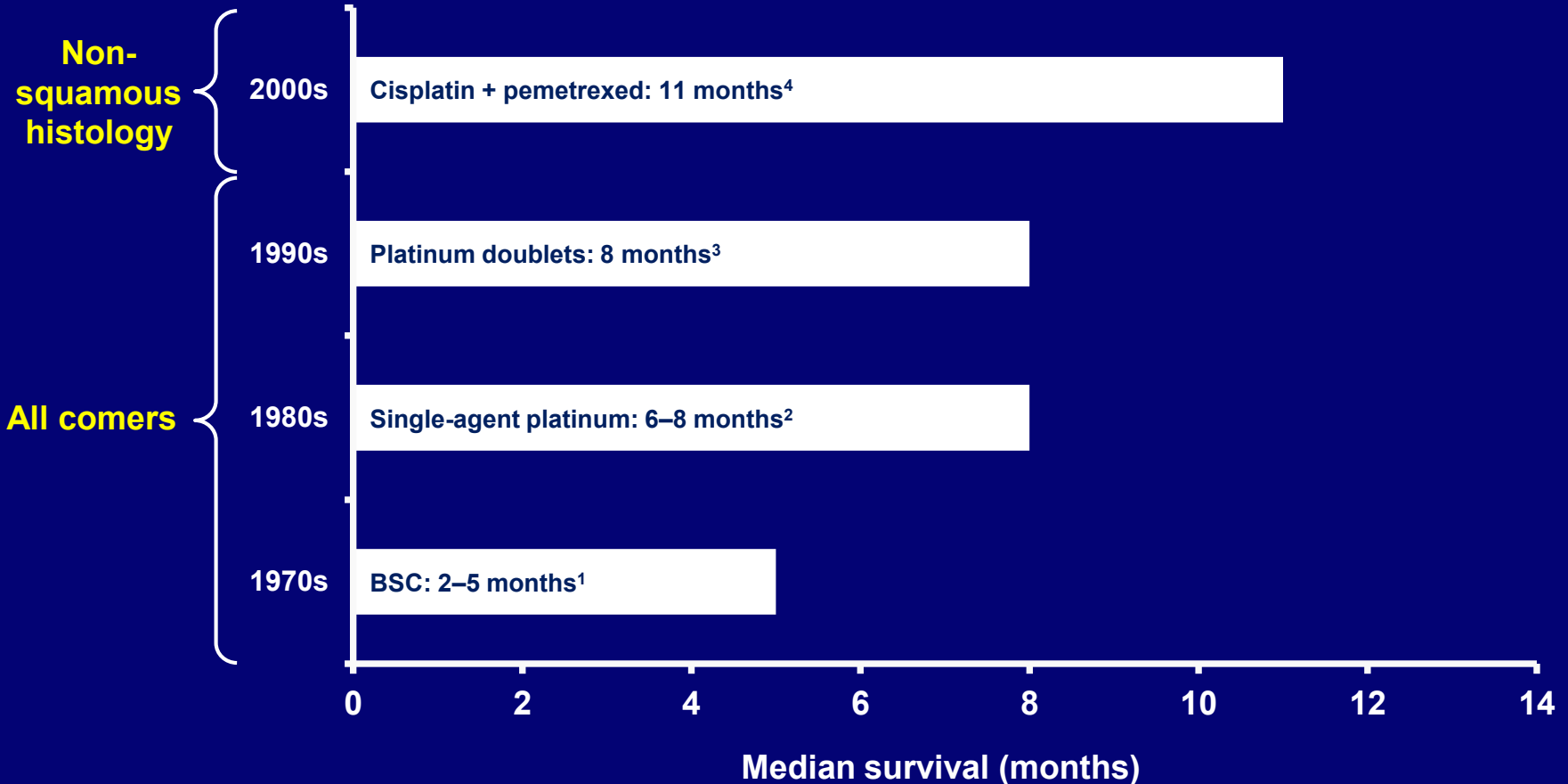
Exemples: Paclitaxel/carboplatine, cisplatine/gemcitabine,
cisplatine/pemetrexed

Chimiothérapie monothérapie 2^{ème} (3^{ème}?) ligne (si bon état général)

Taux réponse 10%

Exemples: docetaxel, gemcitabine, pemetrexed

Historical overall survival: chemotherapy reached a therapeutic plateau in early 2000s



BSC = best supportive care

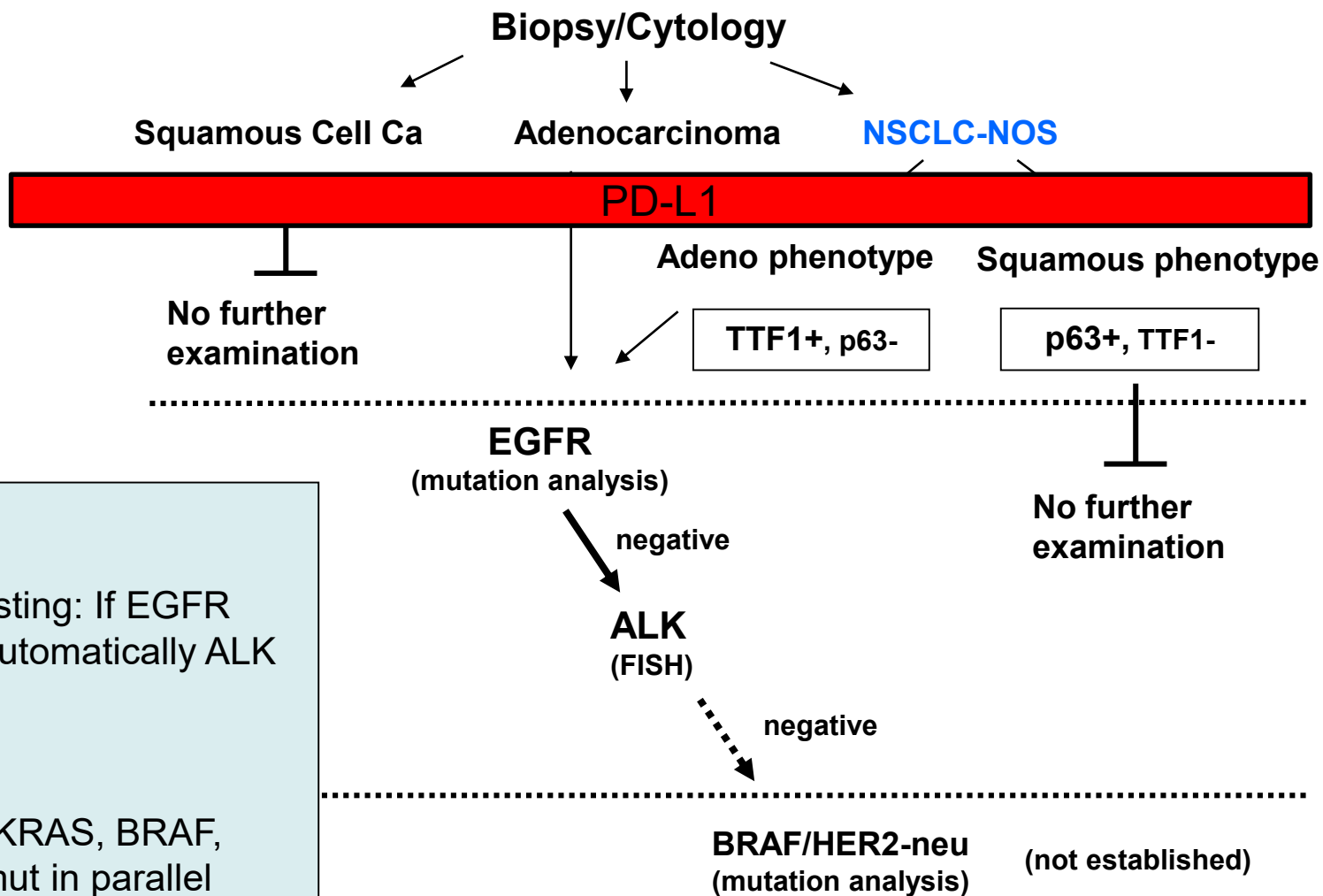
Stades IV maladies métastatiques

NSCLC:

Nouvelles molécules, chez patients sélectionnés

Nouvelles techniques de radiothérapie

Diagnostic workup Switzerland 2019



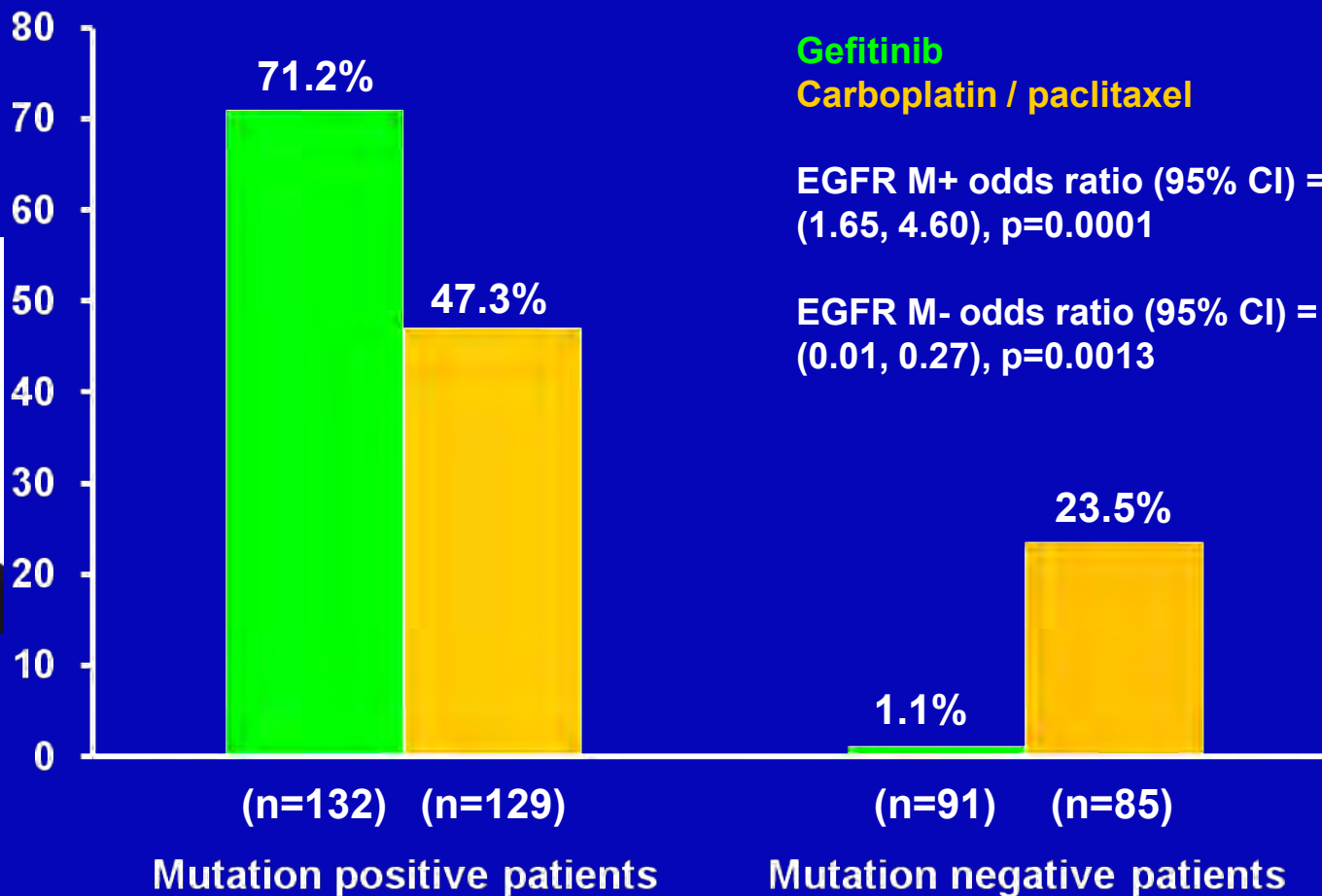
- Stage 3/4
- Reflex Testing: If EGFR negative, automatically ALK

In 2019 by

- EGFR, KRAS, BRAF, HER2 mut in parallel
- ALK IHC following FISH

IPASS: Objective RR in EGFR mutation positive and negative patients

Overall response rate (%)



Gefitinib

Carboplatin / paclitaxel

EGFR M+ odds ratio (95% CI) = 2.75 (1.65, 4.60), p=0.0001

EGFR M- odds ratio (95% CI) = 0.04 (0.01, 0.27), p=0.0013

Odds ratio >1 implies greater chance of response on gefitinib

Mok, ESMO 2008; NEJM 2009

Thérapies ciblées déjà 10 ans

Where we may want to be in 2019

Median OS of advanced stage EGFR mutation positive lung cancer > 4 years

Improvement in 5 year survival rate (cure) of resectable early stage EGFR mutation positive lung cancer

What have we done?

Are we there yet?

What more need to be done?

Thérapies ciblées déjà 10 ans

- Les "thérapies ciblées" sont des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse

- **UNE CIBLE + UN TRAITEMENT**

=

- **THERAPIE CIBLEE**

=

- **UNE REVOLUTION**



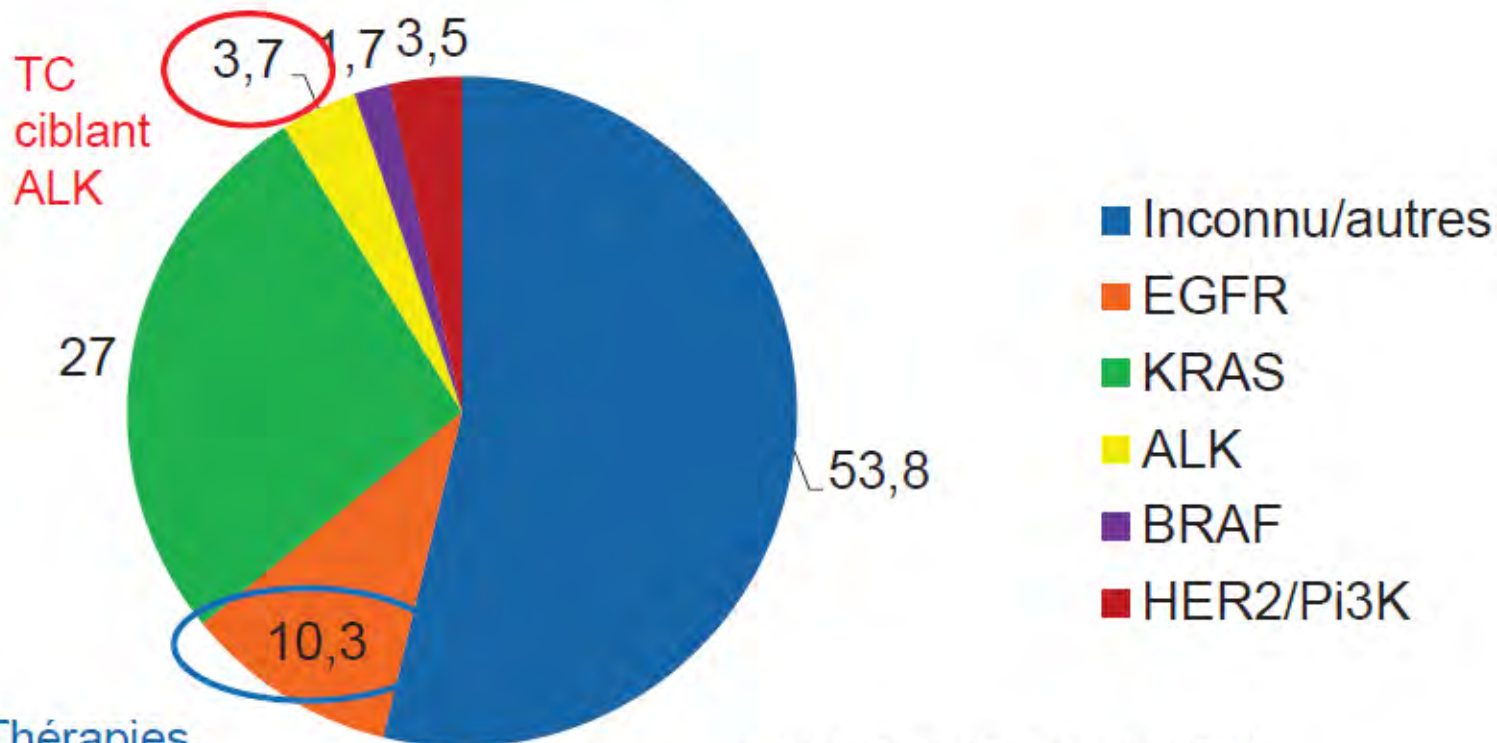
Caractéristiques moléculaires des cancers bronchiques en France

Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT)



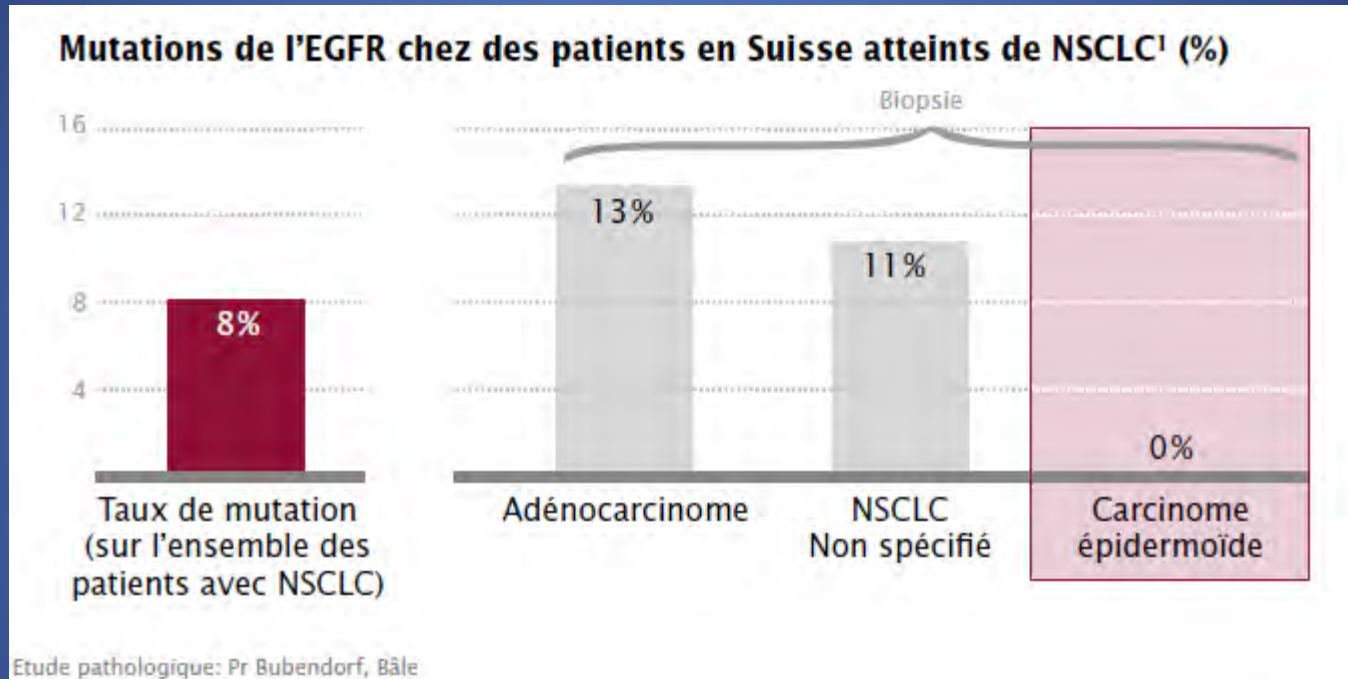
THE LANCET

Fabrice Barlesi, Julien Mazieres, Jean-Philippe Merlio, Didier Delain, Jean-Marc Hérail, Hervé Lema, Frédéric Hirsch, Sébastien Desjardins, Isabelle Bouquet, Virginie Wintzell, Fabienne Lissandr, Isabelle Mounier, Antonette Lemaire, Rémi Vellet, Hélène Blum, Clément Audigier-Valette, Pierre-François Bédiguer, Régine Laroche, Michelle Bassi-Faller, Jean-Jacques Pujol, Jean-Christophe Sellaoui, Frédéric Penault-Llorca, Marc G.Drent, Sylvie Lantegode, Franck Morin, Orlin Teyssie, Pascale Kirov, Alexandra Lantegode, Bernard Millon, Jacques Cadoret, Jean-Charles Soria, Gabriel Zakaria, for the Biomarkers France contributors*



D'après Barlesi F et al. Lancet 2016

Le NSCLC avec mutations activatrices de l'EGFR est une maladie à part



- Activating *EGFR* mutations occur in 10–30% NSCLC cases, and lead to
 - hyperdependence of tumours on EGFR signalling
 - increased sensitivity of EGFR to inhibition by TKI

First line EFGR TKI or chemotherapy for non-squamous cell lung cancer harboring activating EGFR mutation

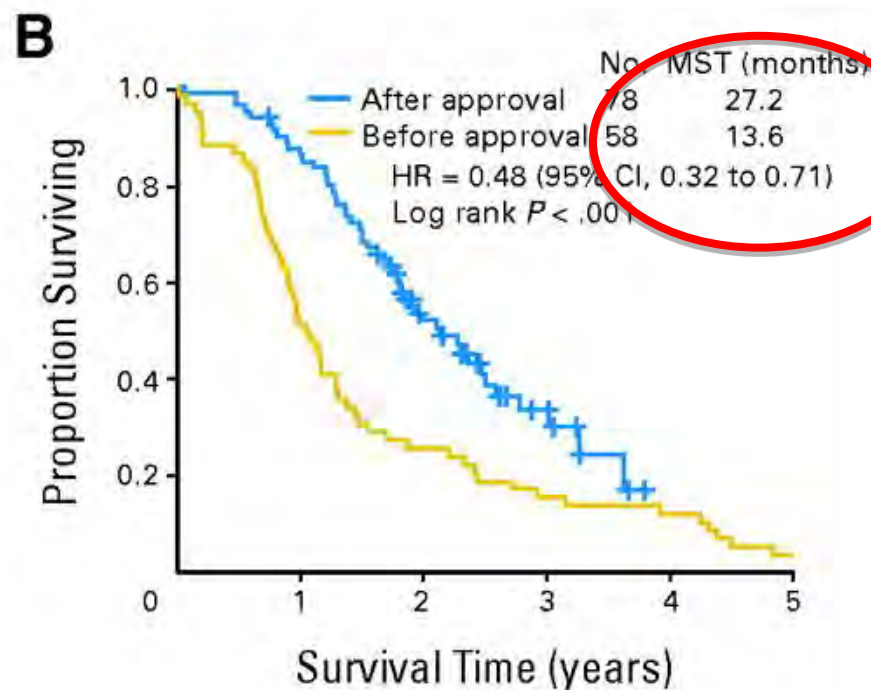
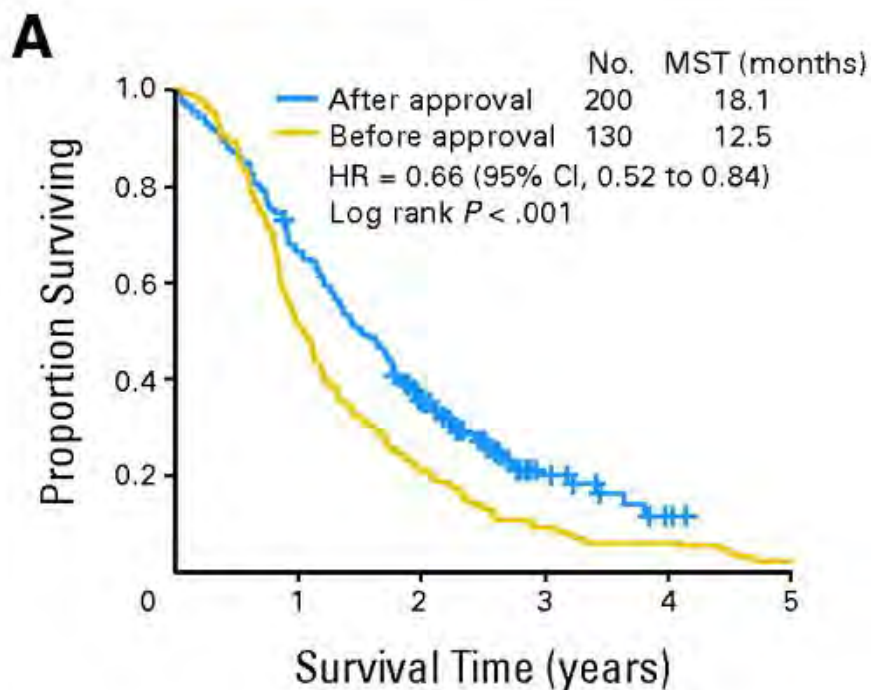
Author	Study	Agent	N	RR (TKI vs Chemo)	PFS (HR, 95%CI)
Mok	IPASS	Gefitinib	261	71% vs 47%	0.48 (0.36, 0.64)
Lee	First-SIGNAL	Gefitinib	42	85% vs 38%	0.61 (0.31, 1.22)
Mitsudomi	WJTOG 3405	Gefitinib	198	62% vs 32%	0.49 (0.34, 0.71)
Kobayashi	NEJGSG002	Gefitinib	177	75% vs 29%	0.36 (0.25, 0.51)
Zhou	Optimal	Erlotinib	165	83% vs 36%	0.16 (0.10, 0.26)
Rosell	EUROTAC	Erlotinib	174	58% vs 15%	0.42 (0.27, 0.64)
Yang	LUX-Lung 3	Afatinib	345	56% vs 22%	0.58 (0.43, 0.78)
Wu	LUX-Lung 6	Afatinib	364	67% vs 23%	0.28 (0.20, 0.39)

Mok, NEJM 2009; Lee, WCLC 2009; Mitsudomi, Lancet Oncology 2010; Kobayashi, ASCO 2009; Yang, ESMO 2010; Rosell ASCO 2011, Yang ASCO 2012; Wu ASCO 2013

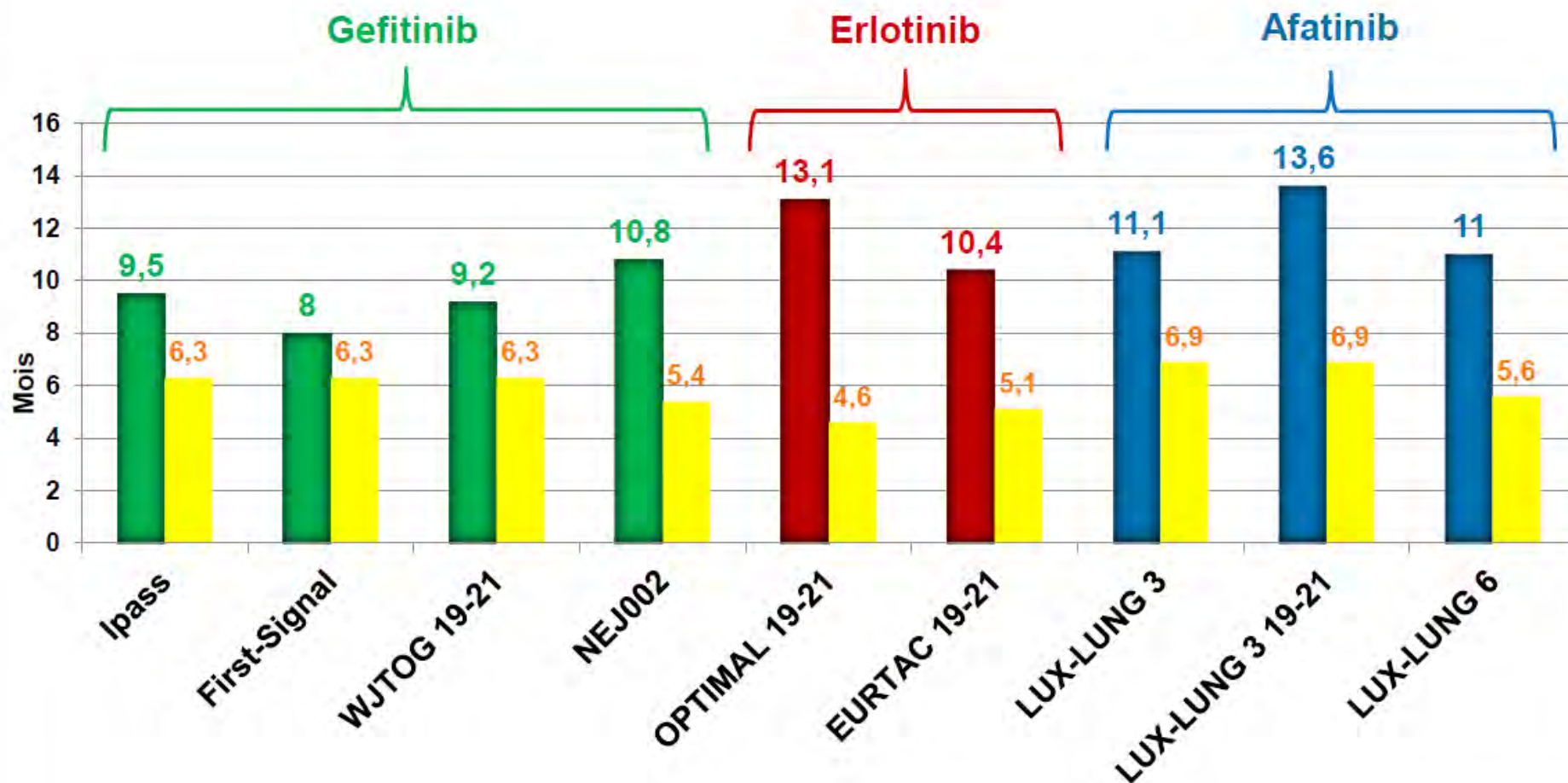
Comparison of survival for patients with lung adenocarcinoma in Japan before and after gefitinib approval

All patients

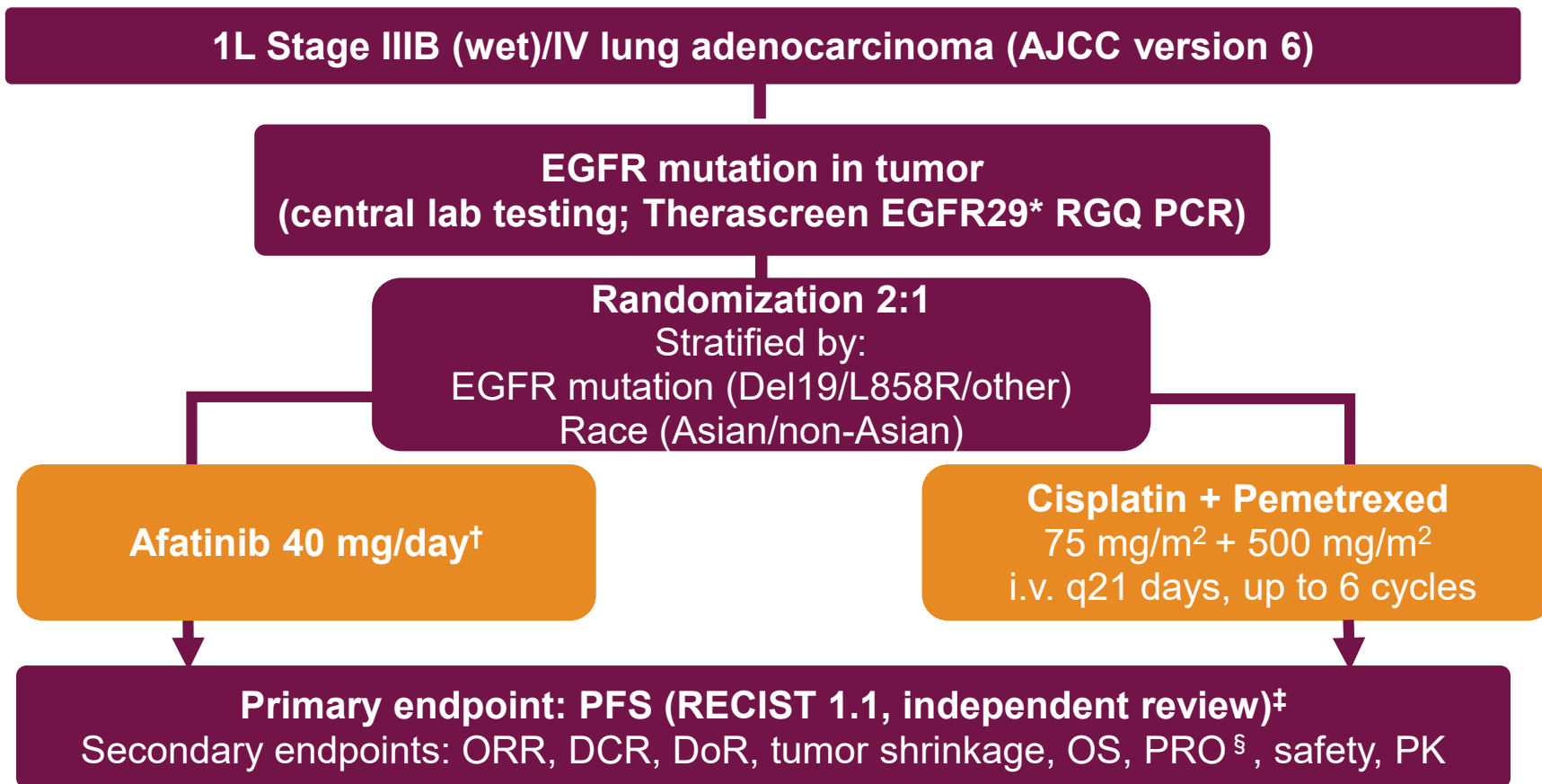
EGFR mut+ patients



Mutation EGFR : SSP dans les essais de 1^{ère} ligne comparant EGFR TKI à la chimiothérapie



LUX-Lung 3: Study design



*EGFR29:19 deletions in exon 19, 3 insertions in exon 20, L858R, L861Q, T790M, G719S, G719A and G719C (or G719X), S768I.

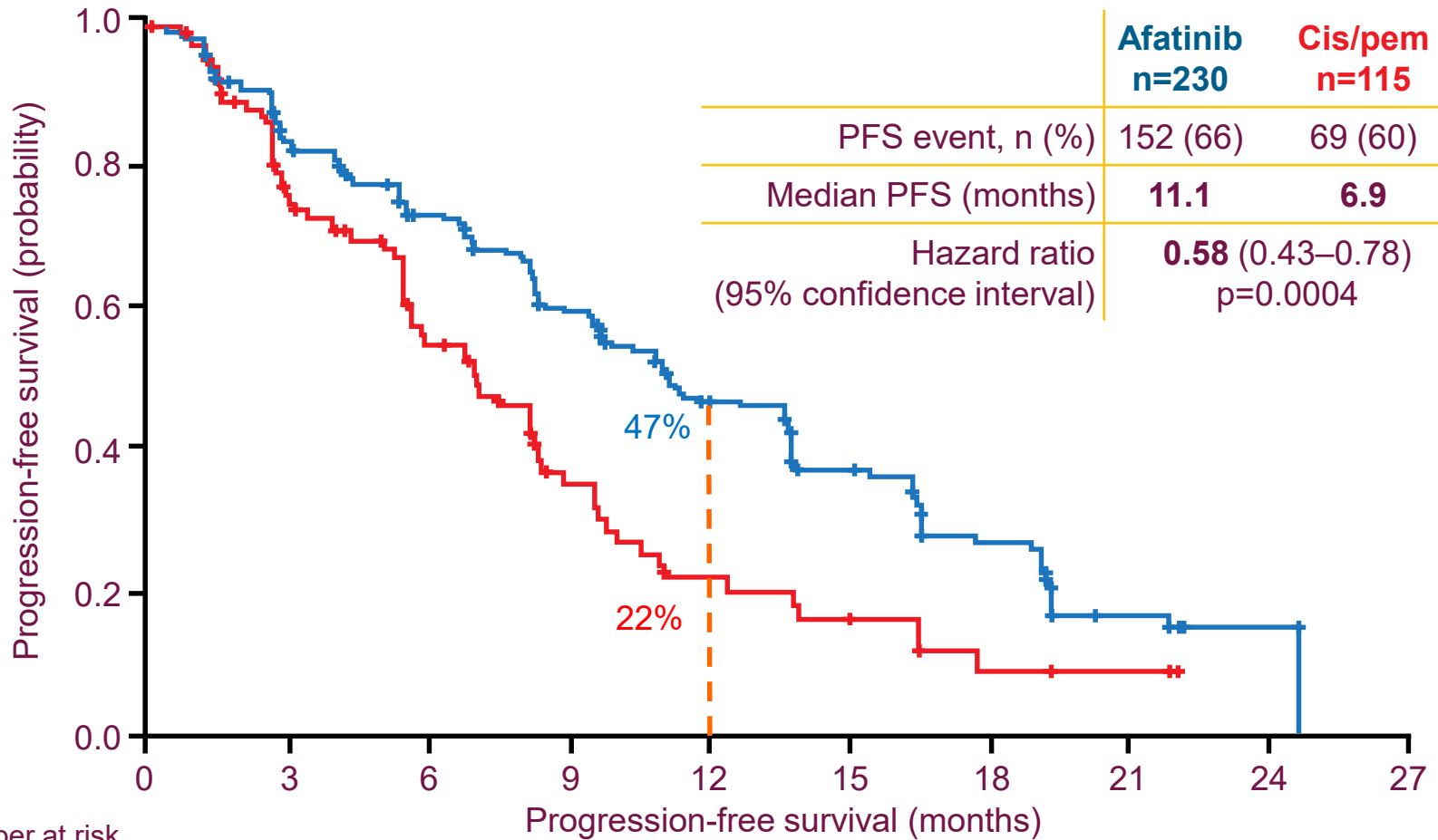
[†]Dose escalated to 50 mg if limited AE observed in cycle 1. Dose reduced by 10 mg decrements in case of related G3 or prolonged G2 AE.

[‡]Tumor assessments: q6 weeks until Week 48 and q12 weeks thereafter until progression/start of new therapy.

[§]Patient-reported outcomes: Q-5D, EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 at randomization and q3 weeks until progression or new anti-cancer therapy.

Primary endpoint: PFS

Independent review – all randomized patients

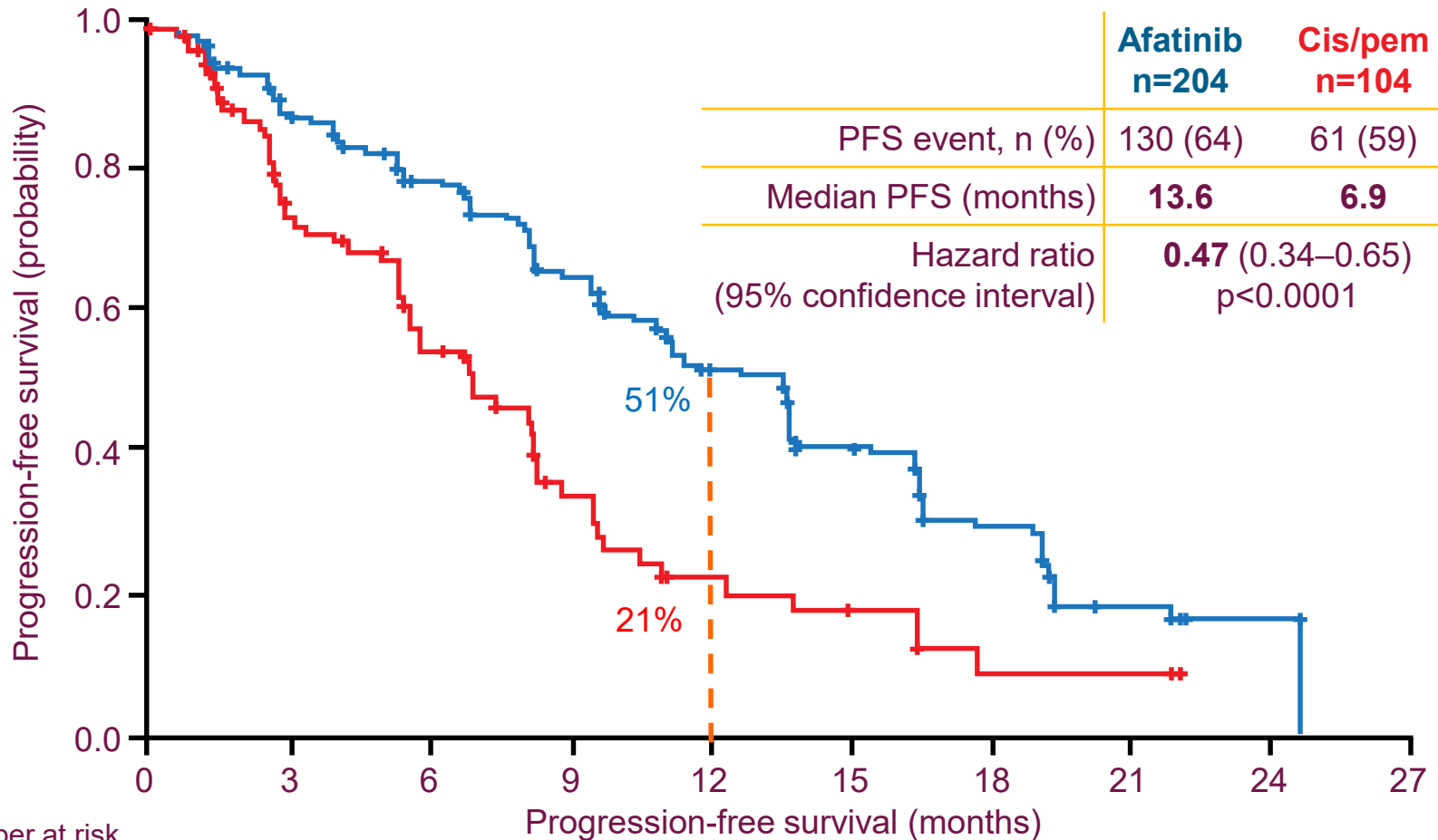


Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Afatinib	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0
Cis/Pem	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0

PFS: Common mutations (Del19/L858R)

Independent review – patients with Del19/L858R (n=308)

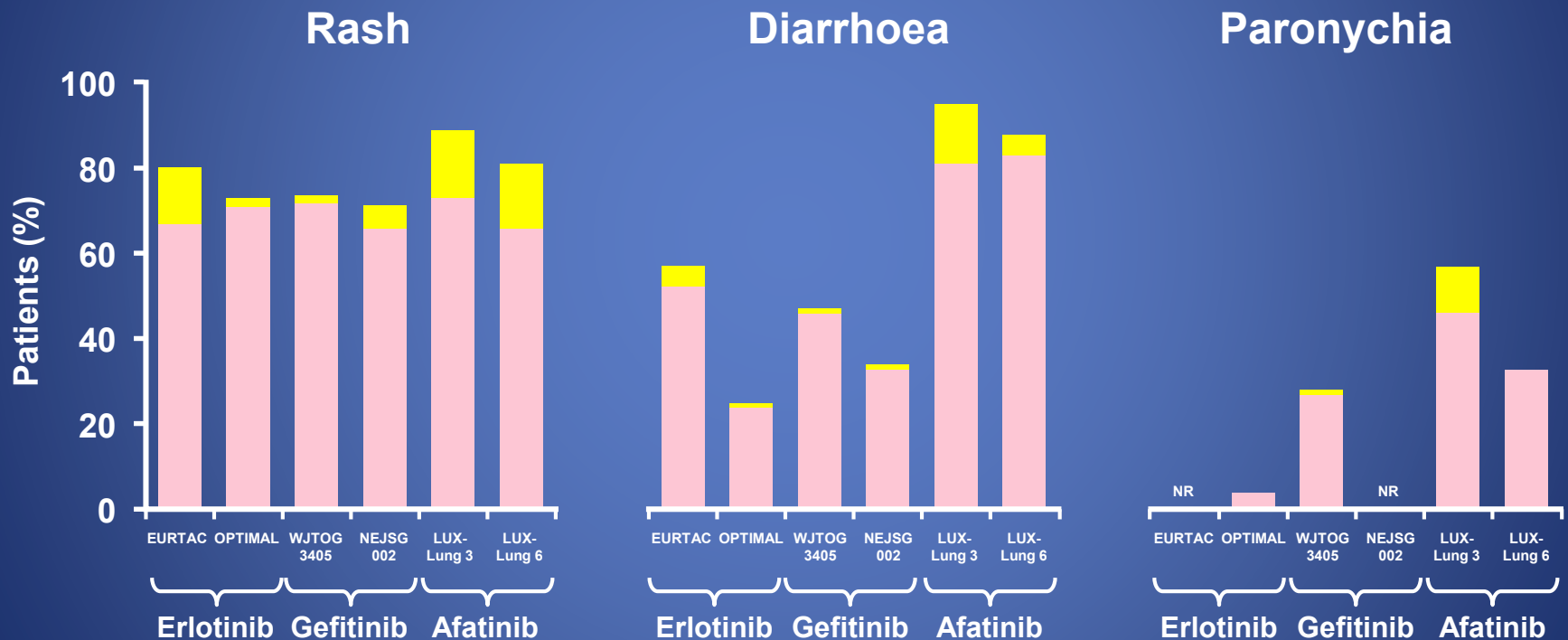


Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Afatinib	204	169	143	115	75	49	30	10	3	0
Cis/Pem	104	62	35	17	9	6	2	2	0	0

Selected AEs in phase III studies of firstline EGFR TKIs in *EGFR* Mut+

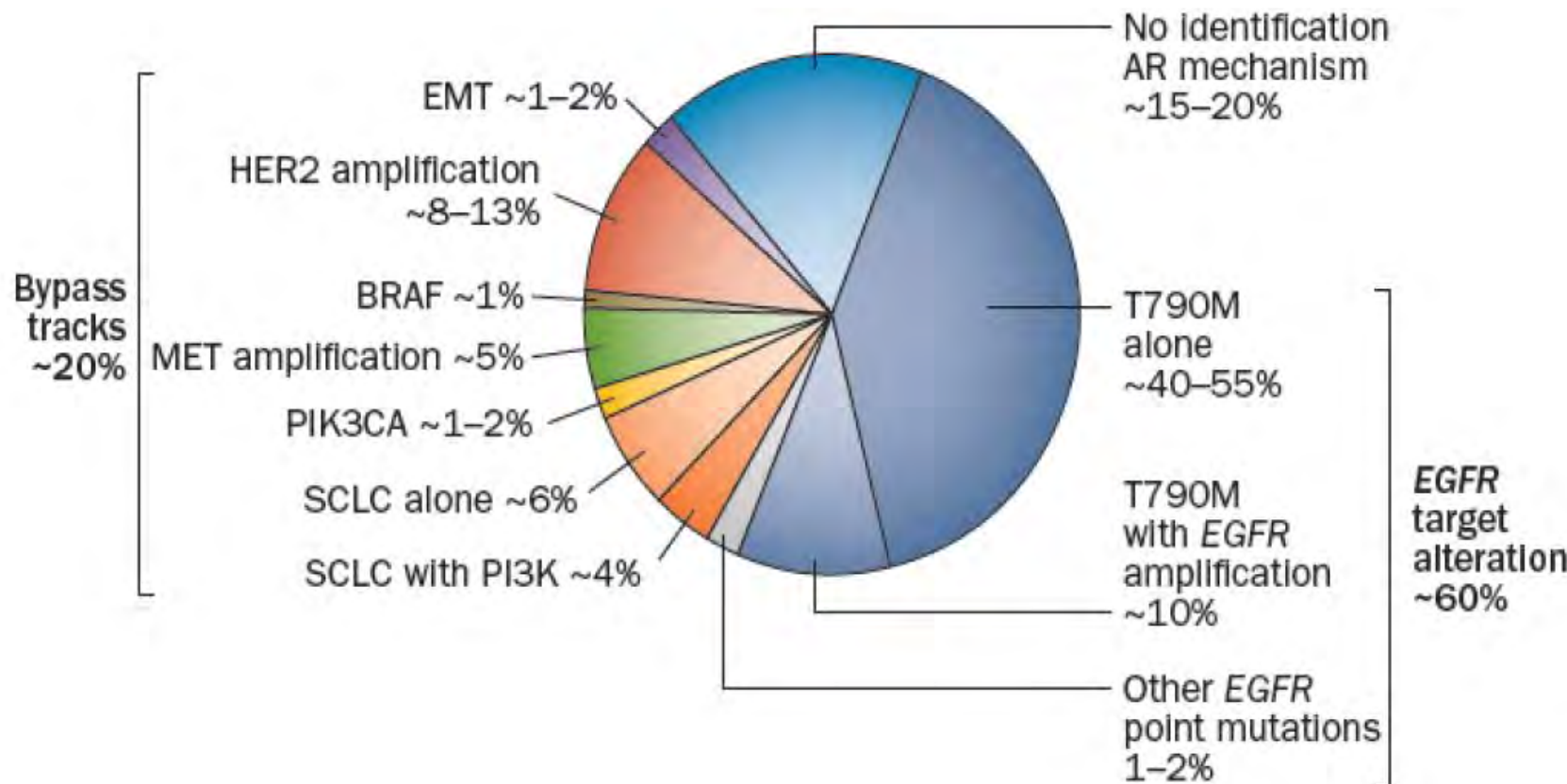
NSCLC

■ Grade 1–2 ■ Grade 3–4



Rosell, et al. Lancet Oncol 2012; Zhou, et al. Lancet Oncol 2011; Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010
Maemondo, et al. N Engl J Med 2010; Sequist, et al. J Clin Oncol 2013; Wu, et al. ASCO 2013

Résistance acquise aux EGFR TKIs de 1^{ère} génération



Etude de phase III randomisée comparant Osimertinib et Platine-Pemetrexed dans le CBNPC avancé EGFR T790M positif (AURA3)

– Papadimitrakopoulou V, et al

• Objectif

- Comparer l'osimertinib à un doublet de CT à base de platine chez des patients avec CBNPC avancé et mutation EGFR T790M confirmée par étude centralisée

Critères d'inclusion

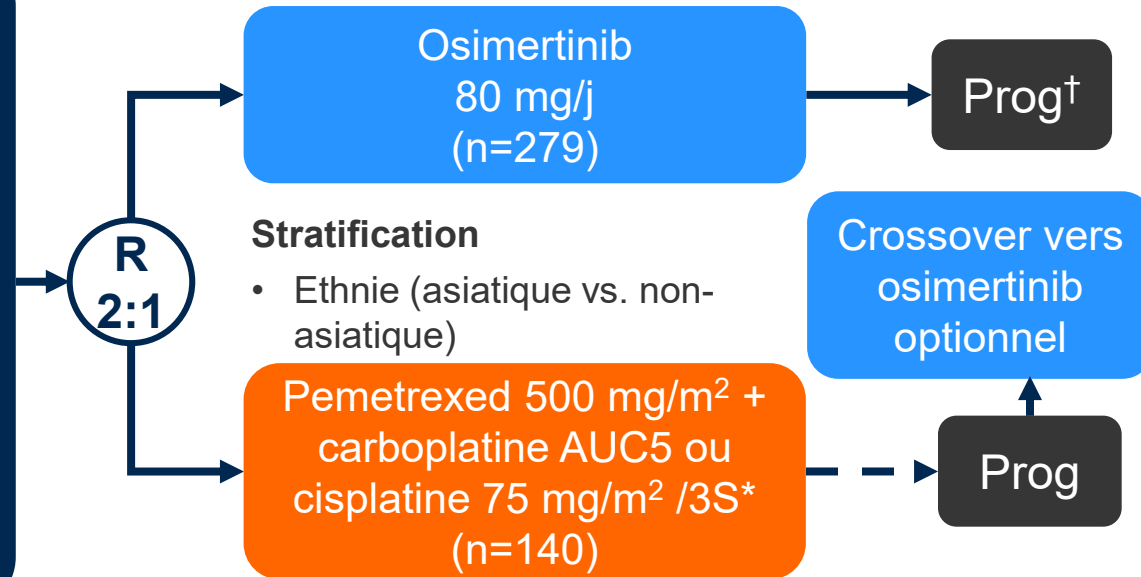
- CBNPC localement avancé ou métastatique
 - Progression après 1^e ligne d'ITK EGFR
 - Mutation EGFR T790M
 - OMS PS 0–1
 - Métastases cérébrales stables asymptomatiques autorisées
- (n=419)

Critère principal

- SSP évaluée par l'investigateur

*Traitement de maintenance par pemetrexed optionnel

†Les patients pouvaient recevoir le traitement à l'étude au delà de la progression s'ils avaient un bénéfice clinique



Critères secondaires

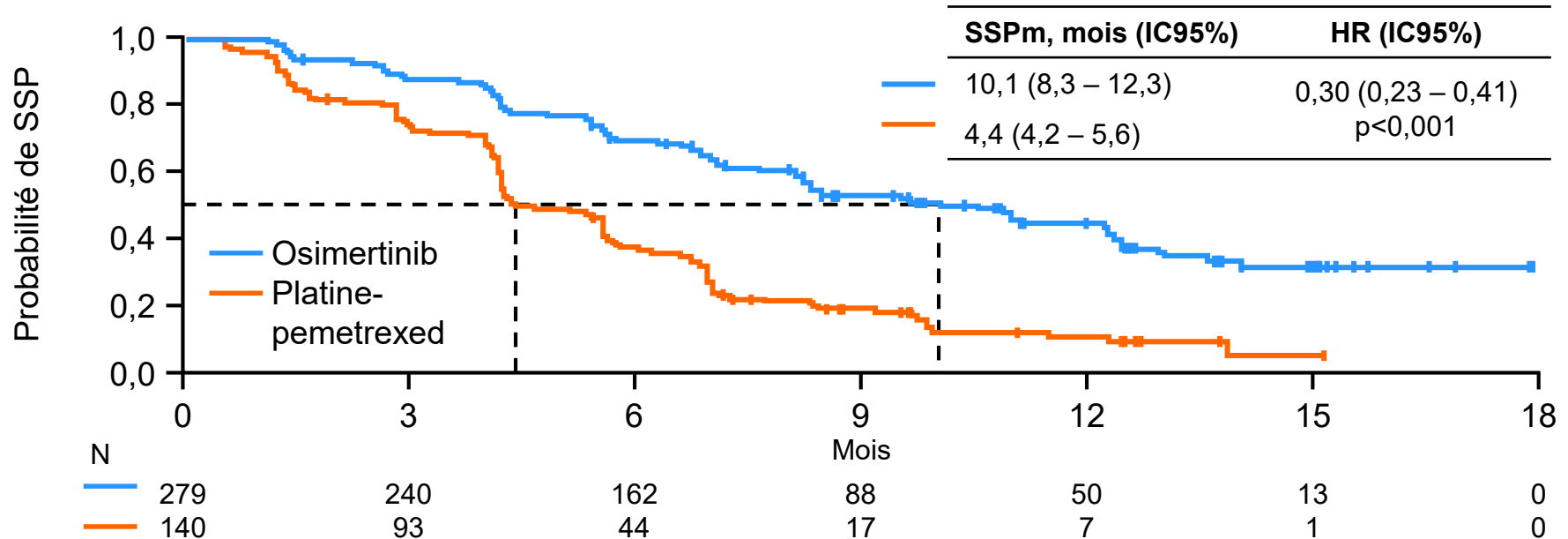
- SG, TRG, TCM, durée de réponse, SSP par comité indépendant en aveugle (CIA)

Etude de phase III randomisée comparant Osimertinib et Platine-Pemetrexed dans le CBNPC avancé EGFR T790M positif (AURA3)

– Papadimitrakopoulou V, et al

• Résultats

SSP selon évaluation de l'investigateur



- La SSP évaluée par le CIA était du même ordre que celle évaluée par les investigateurs: HR 0,28 (IC95% 0,20 – 0,38); p<0,001
- Le bénéfice en SSP sous osimertinib a été constaté dans tous les sous-groupes: origine ethnique, genre, mutations sensibilisatrices EGFR et métastases cérébrales

Osimertinib vs traitement standard par ITK EGFR en 1e ligne chez les patients avec CBNPC avancé muté EGFR (FLAURA) – Ramalingam S, et al

• Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib vs. traitement standard par ITK EGFR (SoC) en 1e ligne chez les patients avec CBNPC avancé muté

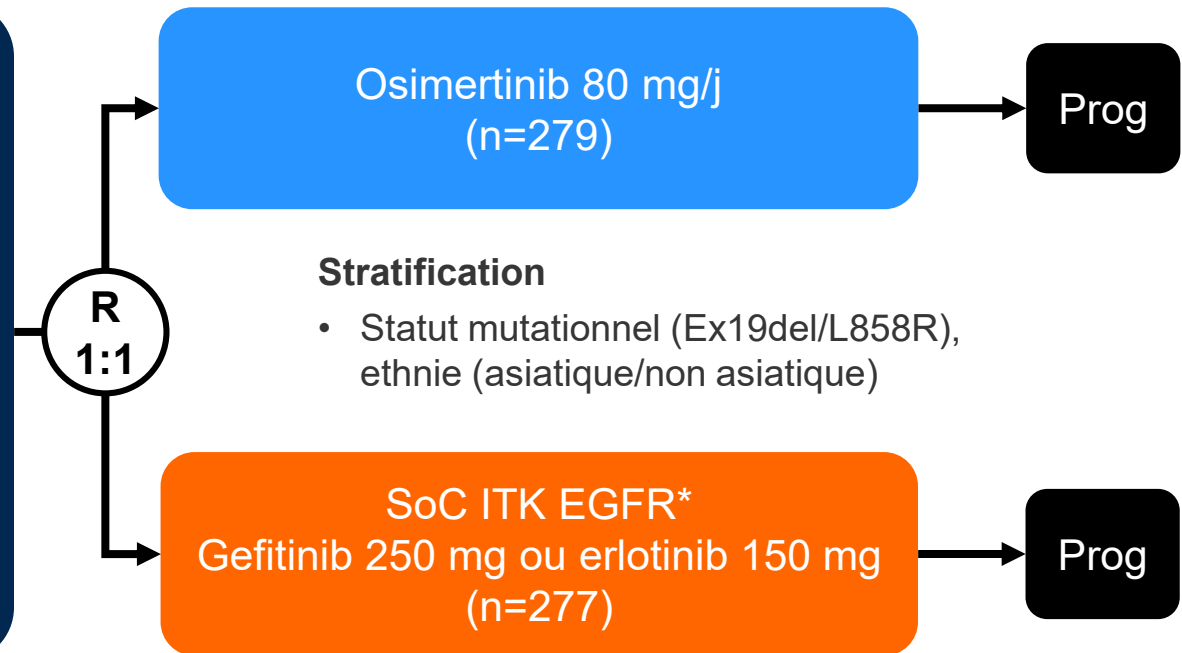
Critères d'inclusion

- CBNPC localement avancé ou métastatique
 - Ex19del/L858R
 - Pas d'ITK EGFR/ traitement systémique préalable
 - Métastases cérébrales stables autorisées
 - OMS PS 0–1
- (n=556)

Critère principal

- SSP (RECIST v1.1, selon investigateur)

*Crossover pour osimertinib autorisé si confirmation centralisée de la progression et positivité T790M



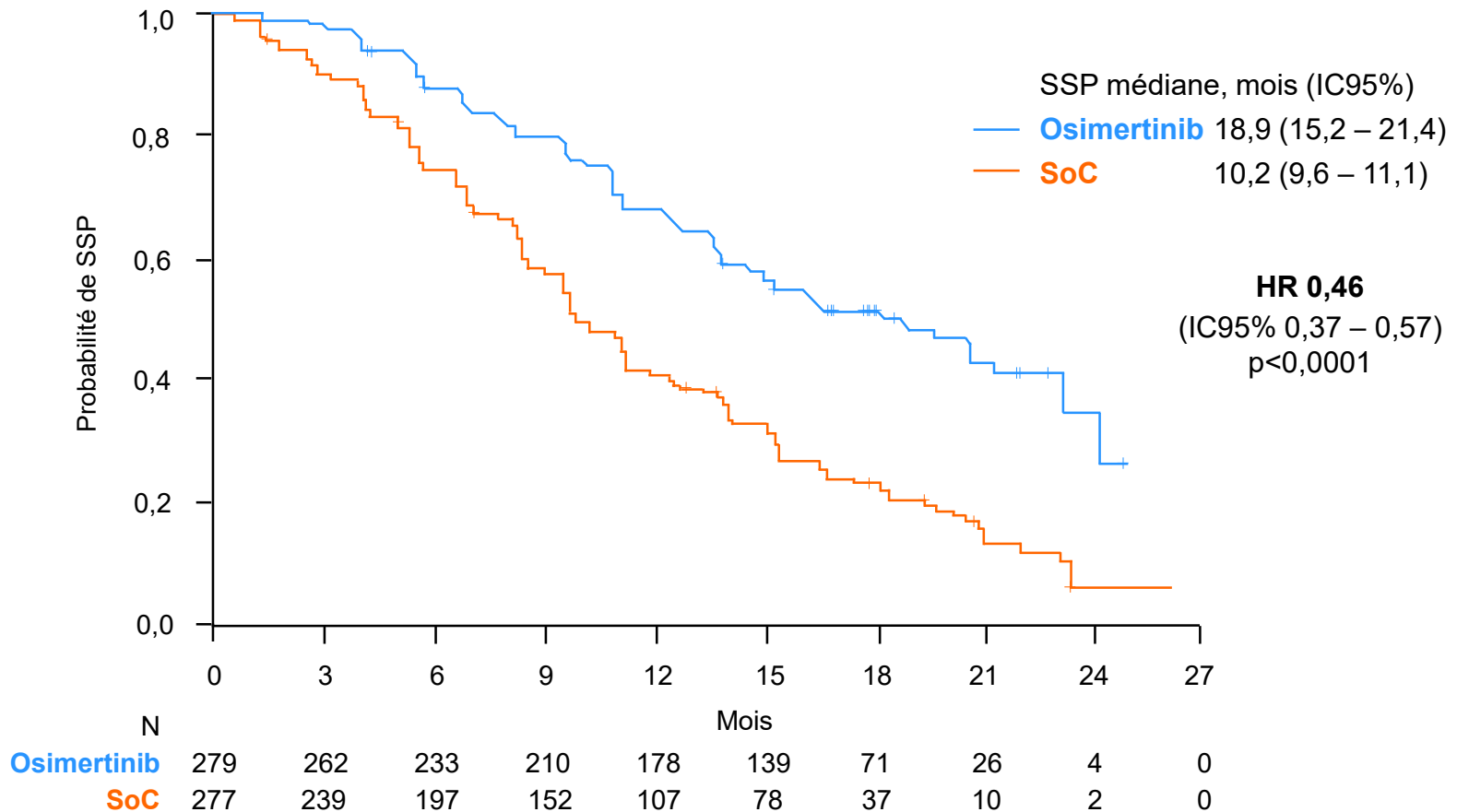
Critères secondaires

- TRG, durée de réponse, TCM, profondeur de la réponse, SG, résultats rapportés par le patient, tolérance

Osimertinib vs traitement standard par ITK EGFR en 1e ligne chez les patients avec CBNPC avancé muté EGFR (FLAURA) – Ramalingam S, et al

- Résultats

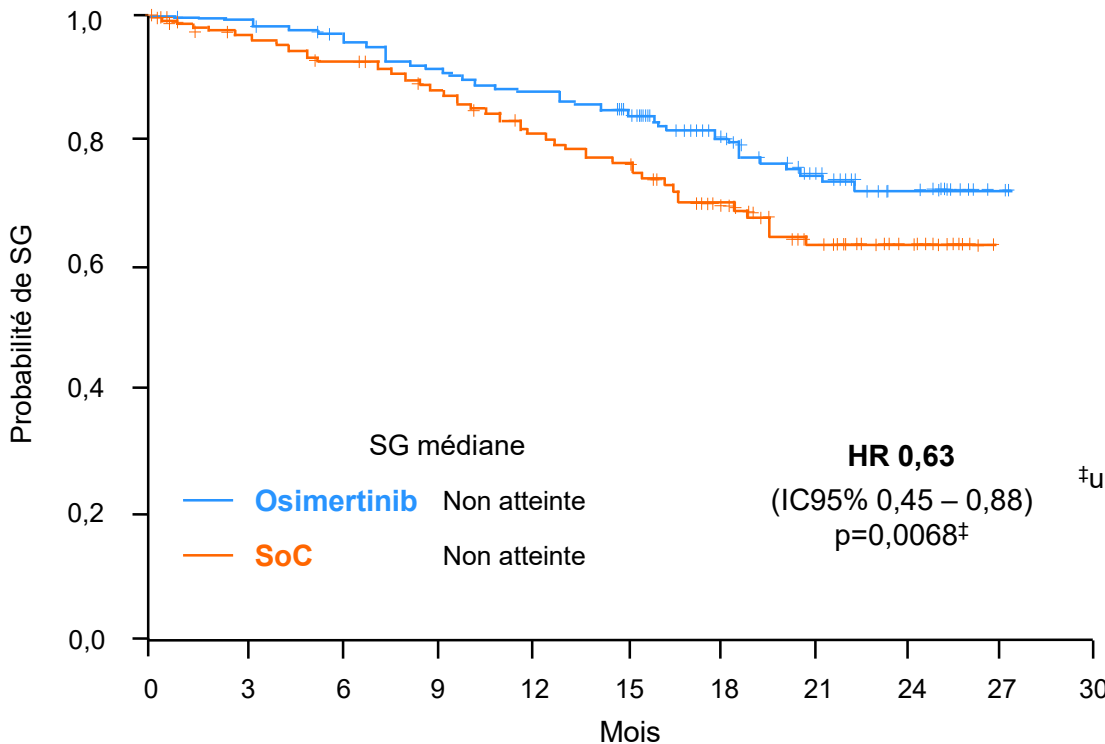
SSP selon évaluation de l'investigateur



Osimertinib vs traitement standard par ITK EGFR en 1e ligne chez les patients avec CBNPC avancé muté EGFR (FLAURA) – Ramalingam S, et al

- Résultats

SG, analyse intermédiaire



N	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Osimertinib	279	276	269	253	243	232	154	87	29	4	0
SoC	277	263	252	237	218	200	126	64	24	1	0

IMMUNOTHERAPIE

Immunothérapie



Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire

Le système immunitaire empêche normalement les **cellules T**, d'attaquer les cellules normales en ayant recours à des protéines appelées points de contrôle.

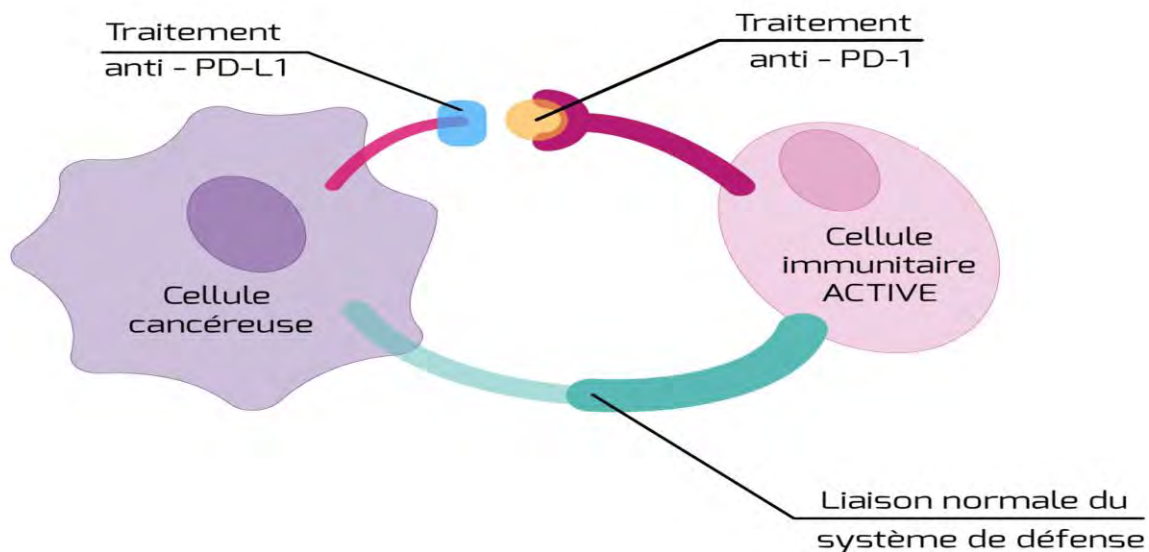
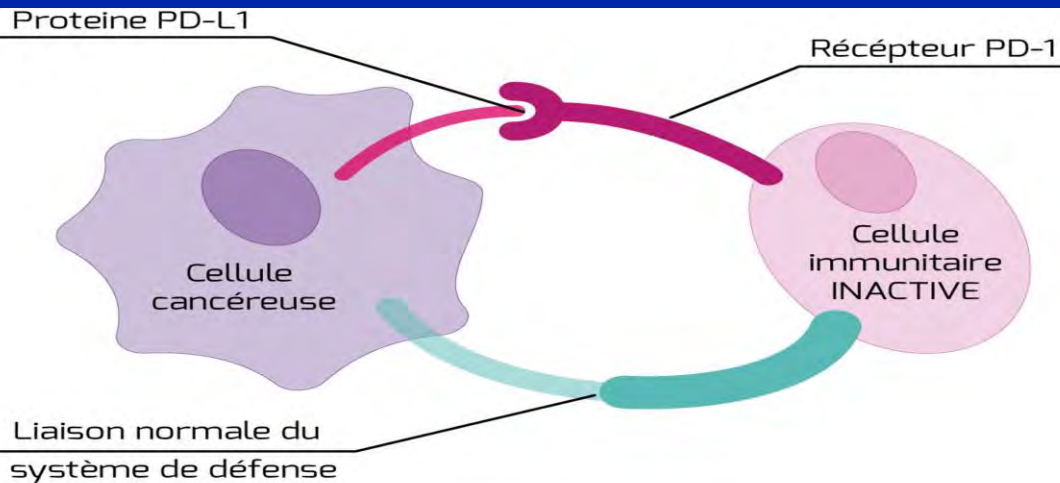
Les points de contrôle font partie d'une voie de signalisation que le système immunitaire emprunte pour ralentir, ou freiner, une réaction immunitaire.

Certaines cellules cancéreuses peuvent envoyer des signaux qui embrouillent les cellules T en activant une voie de signalisation des points de contrôle et en les empêchant d'attaquer les cellules cancéreuses.

Immunothérapie

- Deux voies de signalisation des points de contrôle immunitaire peuvent être bloquées pour permettre au système immunitaire de combattre le cancer.
- PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui empêche les cellules T d'attaquer d'autres cellules.
- Il y parvient en se liant à la PD-L1, une protéine présente à la surface de certaines cellules normales ou cancéreuses.
- Il y a des cellules cancéreuses qui contiennent de PD-L1, ce qui aide à les protéger d'une attaque des cellules T.

Immunothérapie



Immunothérapie dans le stade IIIA

Immunothérapie dans le stade IIIA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

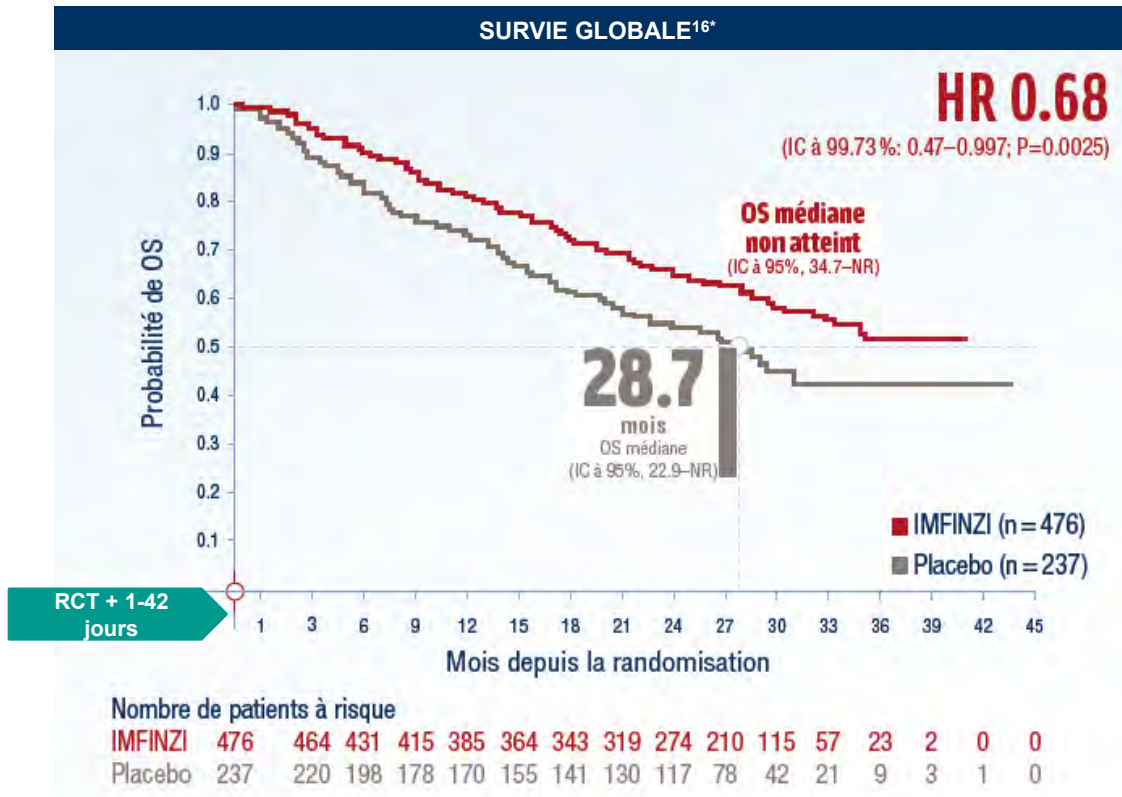
ORIGINAL ARTICLE

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Yokoi, A. Chiappori, K.H. Lee, M. de Wit, B.C. Cho, M. Bourhaba, X. Quantin, T. Tokito, T. Mekhail, D. Planchard, Y.-C. Kim, C.S. Karapetis, S. Hirt, G. Ostoros, K. Kubota, J.E. Gray, L. Paz-Ares, J. de Castro Carpeño, C. Wadsworth, G. Melillo, H. Jiang, Y. Huang, P.A. Dennis, and M. Özgüroğlu, for the PACIFIC Investigators*

Immunothérapie

32 % de réduction du risque de décès avec durvalumab (IMFINZI) vs placebo¹⁶



OS après 24 mois¹⁶

- Durvalumab **66.3%** (IC à 95%, 61.7-70.4) vs.
- Placebo **55.6%** (IC à 95%, 48.9-61.3) (P=0.005)

Adapté d'après Antonia et al. 2018.¹⁶

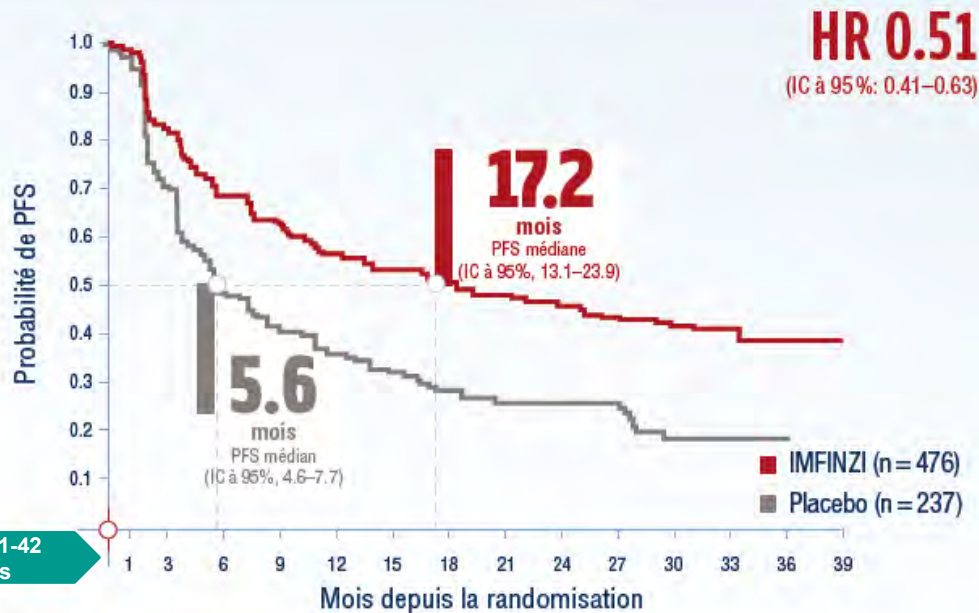
* Analyse intérimaire de l'OS à 42 % de maturité des données. Durée d'observation médiane: 25.2 mois. NR: Non atteint

Références: 16. Antonia SJ et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;DOI:10.1056/NEJMoa1809697.

Immunothérapie

PFS médiane 11.6 mois plus longue avec durvalumab (IMFINZI) vs placebo¹⁶

SURVIE SANS PROGRESSION¹⁶



Nombre de patients à risque

IMFINZI	476	377	302	268	213	188	163	143	116	83	43	23	1	0
Placebo	237	163	106	86	67	55	46	39	32	24	10	5	0	0

PFS après 12 mois¹⁶

- Durvalumab **55.7%** (IC à 95 %, 50.9-60.2)
vs.
- Placebo **34.4%** (IC à 95 %, 28.2-40.7)

PFS après 18 mois¹⁶

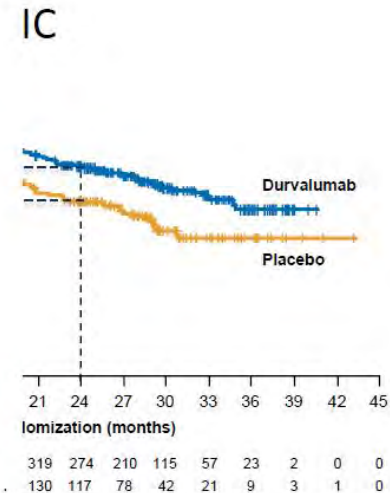
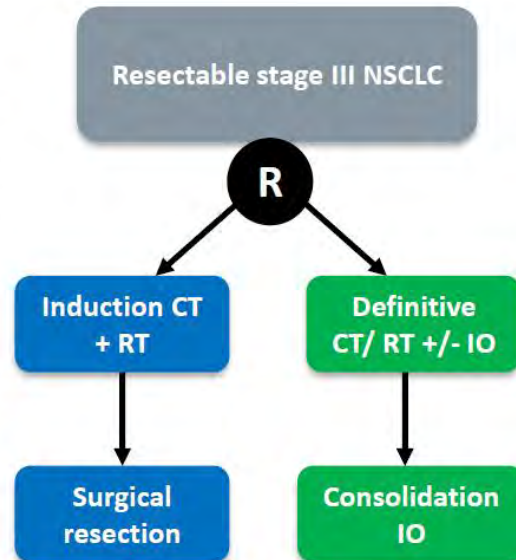
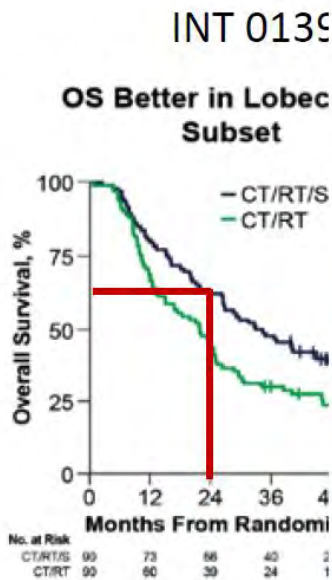
- Durvalumab **49.5%** (IC à 95 %, 44.6-54.2)
vs.
- Placebo **26.7%** (IC à 95 %, 20.9-32.9)

Adapté d'après Antonia et al. 2018¹⁶

Référence: 16. Antonia SJ et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;DOI:10.1056/NEJMoa1809697.

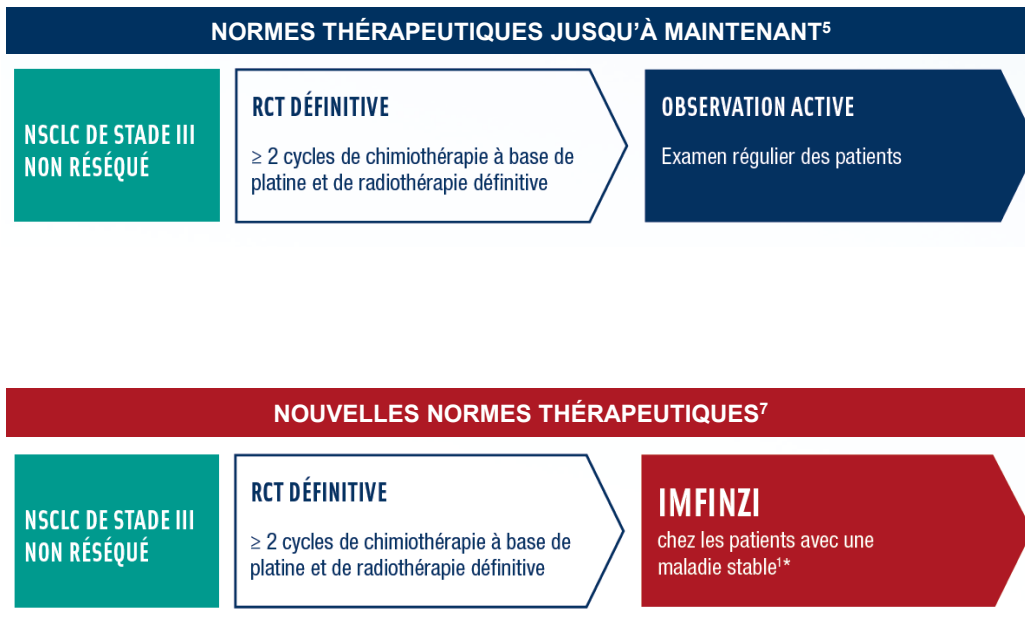
Immunothérapie

2YS: 62% (resectable) vs 66% (unresectable)



Immunothérapie

Durvalumab (IMFINZI) après une RCT: le développement des normes thérapeutiques^{7,*}



- Une évaluation multidisciplinaire des patients atteints de NSCLC de stade III est recommandée.⁵
- En cas de tumeurs non résécables, une RCT simultanée est recommandée. La RCT séquentielle, moins efficace, est une alternative pour les patients fragiles.⁵
- Une consolidation à l'aide d'une chimiothérapie après une RCT n'a pas montré de bénéfice supplémentaire.⁵

Durvalumab est autorisé indépendamment:¹

- des biomarqueurs (p.ex. l'expression de PD-L1)
- du schéma de la RCT (simultané ou séquentiel)*

*La stabilité de la maladie après une radiochimiothérapie définitive à base de platine est une condition préalable pour le traitement par durvalumab.¹

Références: 1. Informations professionnelles IMFINZI™, www.swissmedinfo.ch. 5. Postmus PE et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4):iv1-iv21. 7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer, version 8.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nsd_blocks.pdf. Published August 3, 2017. Accessed November 16, 2017.

Immunothérapie dans le stade IV

PD-1/PD-L1 Inhibitors in NSCLC

Checkpoint inhibitor	Antibody type	Stage	PD-L1 test
Anti-PD-1			
Nivolumab (BMS-936558)	IgG4	Approved 2 nd line CheckMate 057/017	28-8 “complementary”
Pembrolizumab (MK-3475)	IgG4 (humanized)	1 st line – PD-L1 ≥50% 2 nd line – PD-L1 ≥1% Keynote 010/024	22C3 “companion”
Anti-PD-L1			
Atezolizumab (MPDL3280A)	IgG1 (engineered)	Approved 2 nd line OAK, BIRCH, IMpower	SP142 “complementary”
Durvalumab (MEDI-4736)	IgG1	Phase III (ATLANTIC, PACIFIC, BR31, ARCTIC, MYSTIC, LUNG-MAP)	SP263
Avelumab (MSB0010718C)	IgG1	Phase III (JAVELIN)	

1301PD: Suivi à 3 ans de CheckMate 017/057: nivolumab versus docétaxel chez les patients avec CBNPC avancé prétraité – Felip E, et al

• Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez les patients avec CBNPC après > 3 ans

CheckMate 017

Critères d'inclusion

- CBNPC épidermoïde stade IIIB/IV
- ECOG PS 0–1
- 1 CT à base de platine (n=272)

R
1:1

Nivolumab 3 mg/kg* /2S
(n=135)

Prog/toxicité

docétaxel 75 mg/m² /3S
(n=137)

Prog/toxicité

CheckMate 057

Critères d'inclusion

- CBNPC non épidermoïde stade IIIB/IV
- ECOG PS 0–1
- 1 CT à base de platine
- Traitement de maintenance autorisé
- ITK préalable autorisé (n=582)

R
1:1

Nivolumab 3 mg/kg* /2S
(n=292)

Prog/toxicité

docétaxel 75 mg/m² /3S
(n=290)

Prog/toxicité

Critère principal

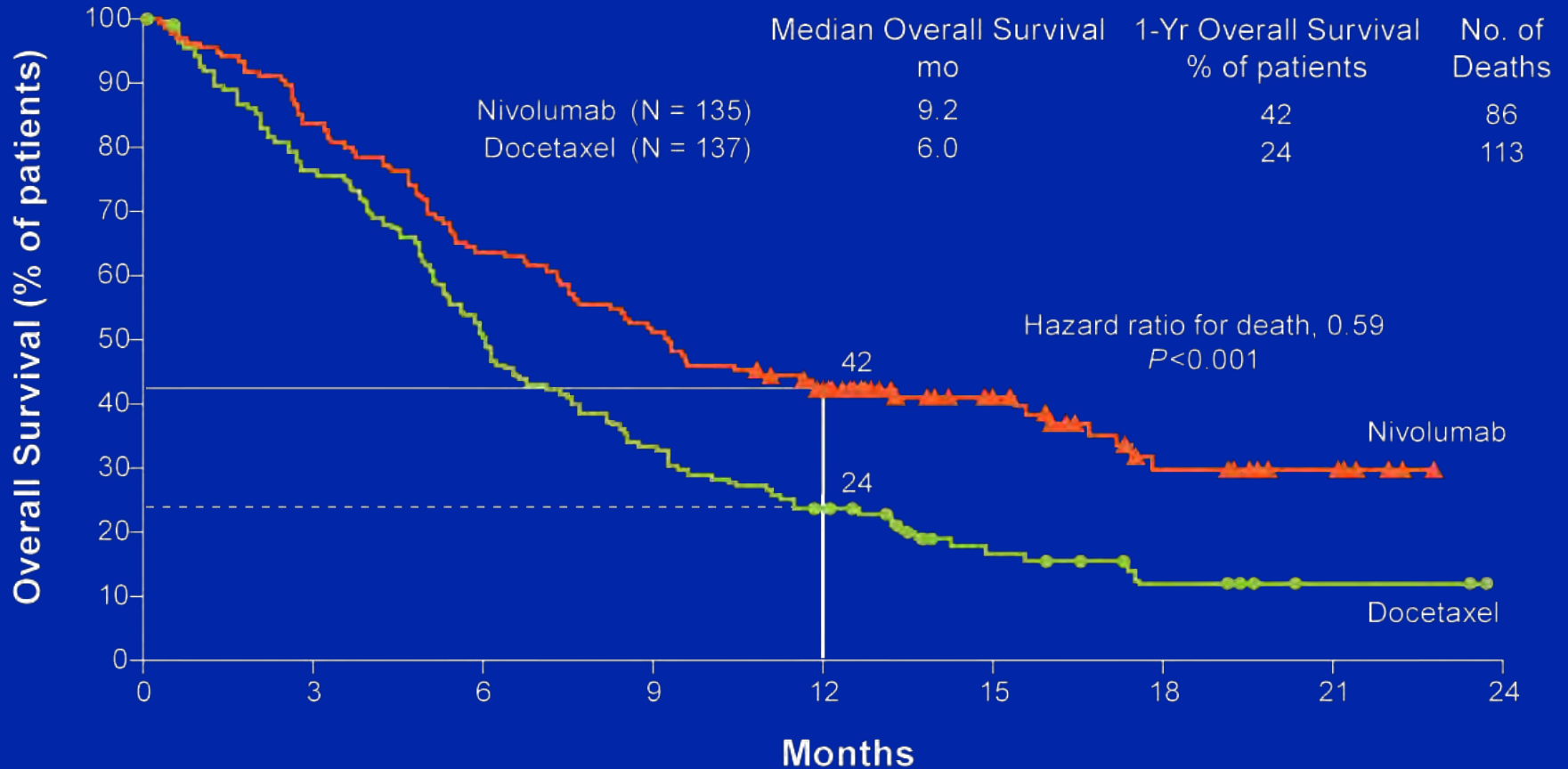
- SG

Critères secondaires

- SSP, TRG, efficacité selon expression de PD-L1, tolérance, QoL

*Changement facultatif pour une dose fixe de nivolumab de 480 mg /4S Felip E et al. Ann Oncol 2017;28(suppl 5):Abstr 1301PD

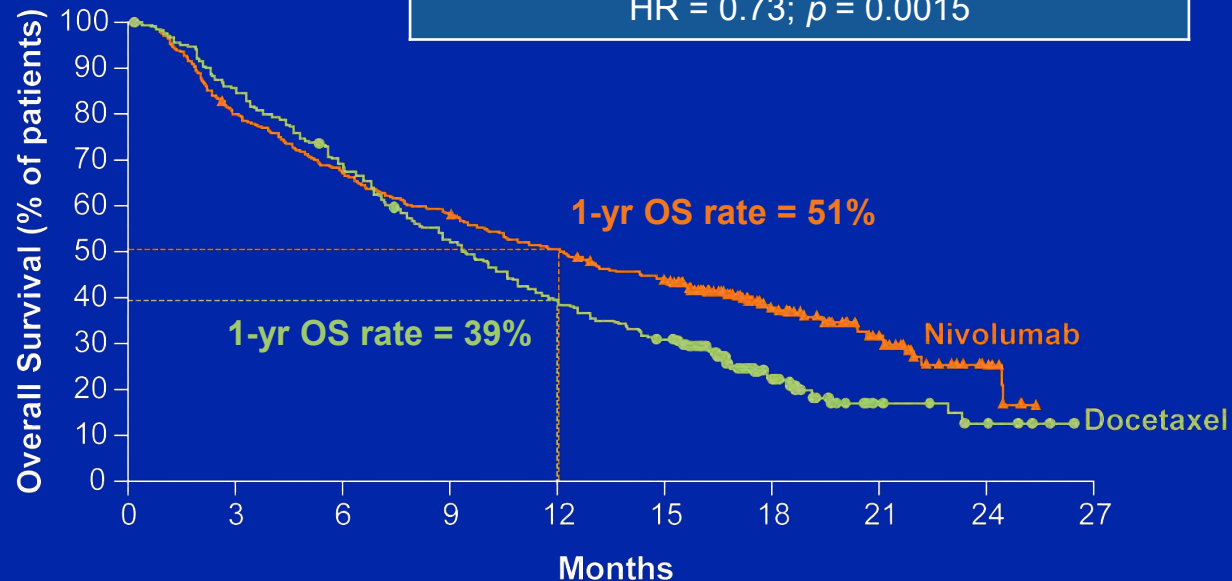
CheckMate 017: Nivolumab versus Docetaxel in Squamous NSCLC



CheckMate 057: Nivolumab vs Docetaxel in Nonsquamous NSCLC

	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
mOS, mo	12.2	9.4
HR = 0.73; $p = 0.0015$		

- Phase III, 582 patients randomized
- Nivolumab 3 mg/kg q2wk vs docetaxel 75 mg/m² Q3
- Primary endpoint OS
- Trial stopped early by DSMC, met its primary endpoints at interim analysis



	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
ORR	19%	12%
P-value	0.02	
Median DOR, mos	17.2	5.6

- 71 (24%) patients on nivolumab were treated beyond RECIST v1.1-defined progression
- Non-conventional benefit was observed in 16 patients (not included in best overall response)

Suivi à 3 ans de CheckMate 017/057: nivolumab versus docétaxel chez les patients avec CBNPC avancé prétraité – Felip E, et al

• Résultats

	CheckMate 017 (épidermoïde)		CheckMate 057 (non épidermoïde)	
	Nivolumab (n=135)	Docétaxel (n=137)	Nivolumab (n=292)	Docétaxel (n=290)
SG à 3 ans, %	16	6	18	9
HR (IC95%)	0,62 (0,48 – 0,80)		0,73 (0,62 – 0,88)	
SSP à 3 ans, %	12	NC	10	<1
HR (IC95%)	0,63 (0,48 – 0,82)		0,89 (0,74 – 1,06)	
TRG, % (IC95%)	20 (14 – 28)	9 (5 – 15)	19 (15 – 24)	12 (9 – 17)
Durée de réponse médiane, mois (IC95%)	25,2 (9,8 – NE)	8,4 (3,6 – 14,0)	18,3 (8,4 – NE)	5,6 (4,4 – 6,9)
Réponses en cours, n/N (%)	7/27 (26)	0/12 (0)	13/56 (23)	0/36 (0)

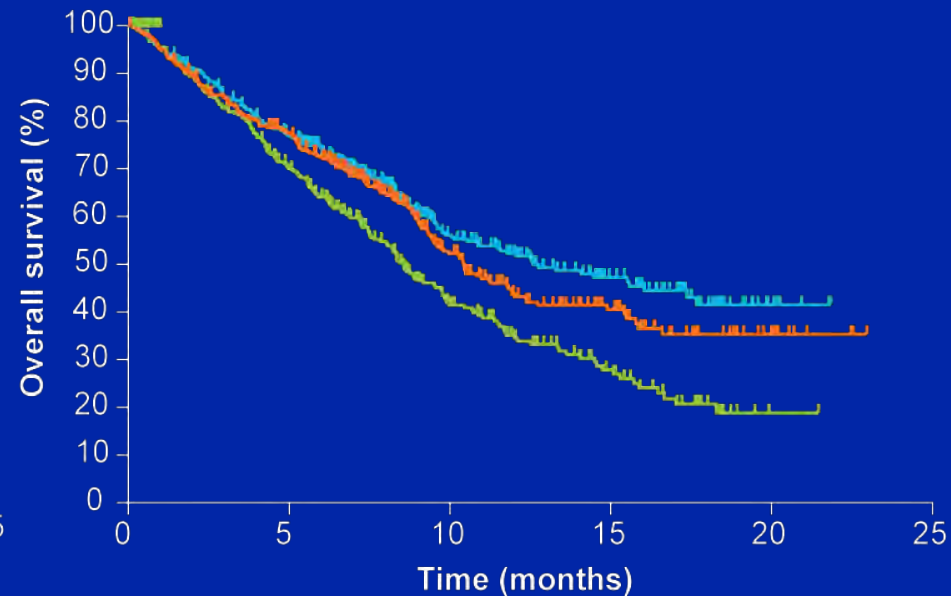
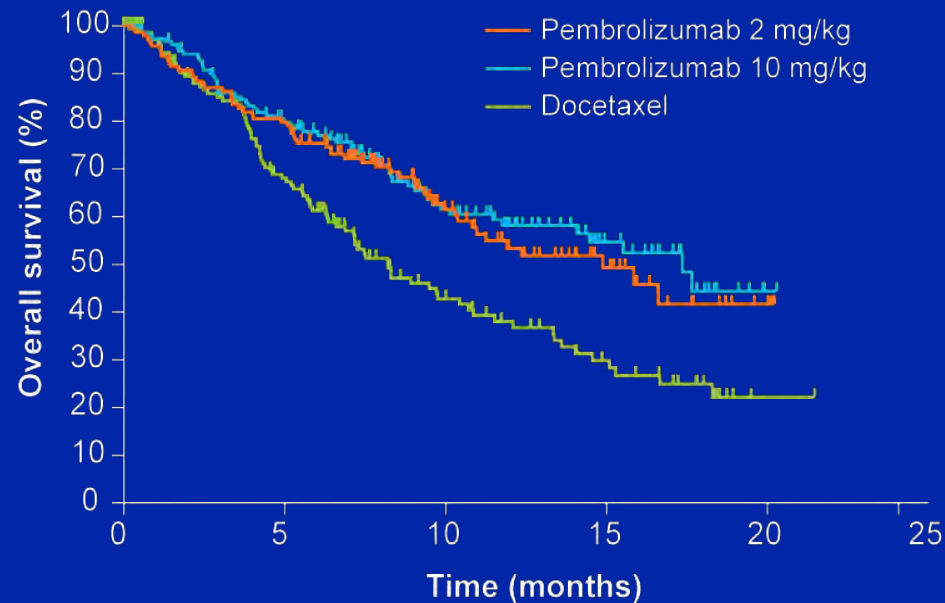
• Conclusion

- Après 3 années de suivi, le nivolumab a continué à apporter des bénéfices de SG et SSP chez ces patients avec CBNPC avancé épidermoïde ou non épidermoïde

KEYNOTE-010: Pembrolizumab versus Docetaxel

TPS $\geq 50\%$

All patients



Pembro 2 mg/kg vs docetaxel HR 0.54
(14.9 mo vs 8.2 mo; $p = 0.0002$)

Pembro 10 mg/kg vs docetaxel HR 0.50
(17.3 mo vs 8.2 mo; $p < 0.0001$).

Pembro 2 mg/kg vs docetaxel HR 0.71
(10.4 mo vs 8.5 mo; $p = 0.0008$)

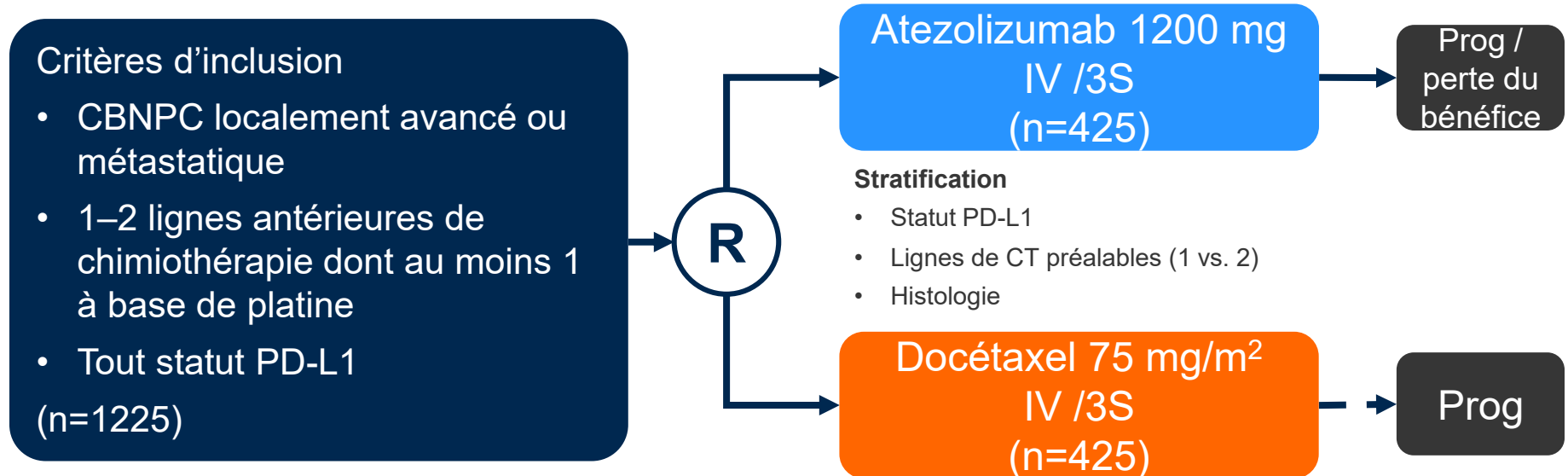
Pembro 10 mg/kg vs docetaxel HR 0.61
(12.7 mo vs 8.5 mo; $p < 0.0001$)

OAK, un essai randomisé de phase III comparant atezolizumab et docétaxel en 2e / 3e ligne de traitement du CBNPC

– Barlesi F, et al

• Objectif

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab vs. docétaxel chez les patients avec CBNPC prétraité



Critère principal

- SG dans la population ITT et chez les patients avec expression de PD-L1 dans $\geq 1\%$ des cellules tumorales (TC) ou immunitaires (IC)

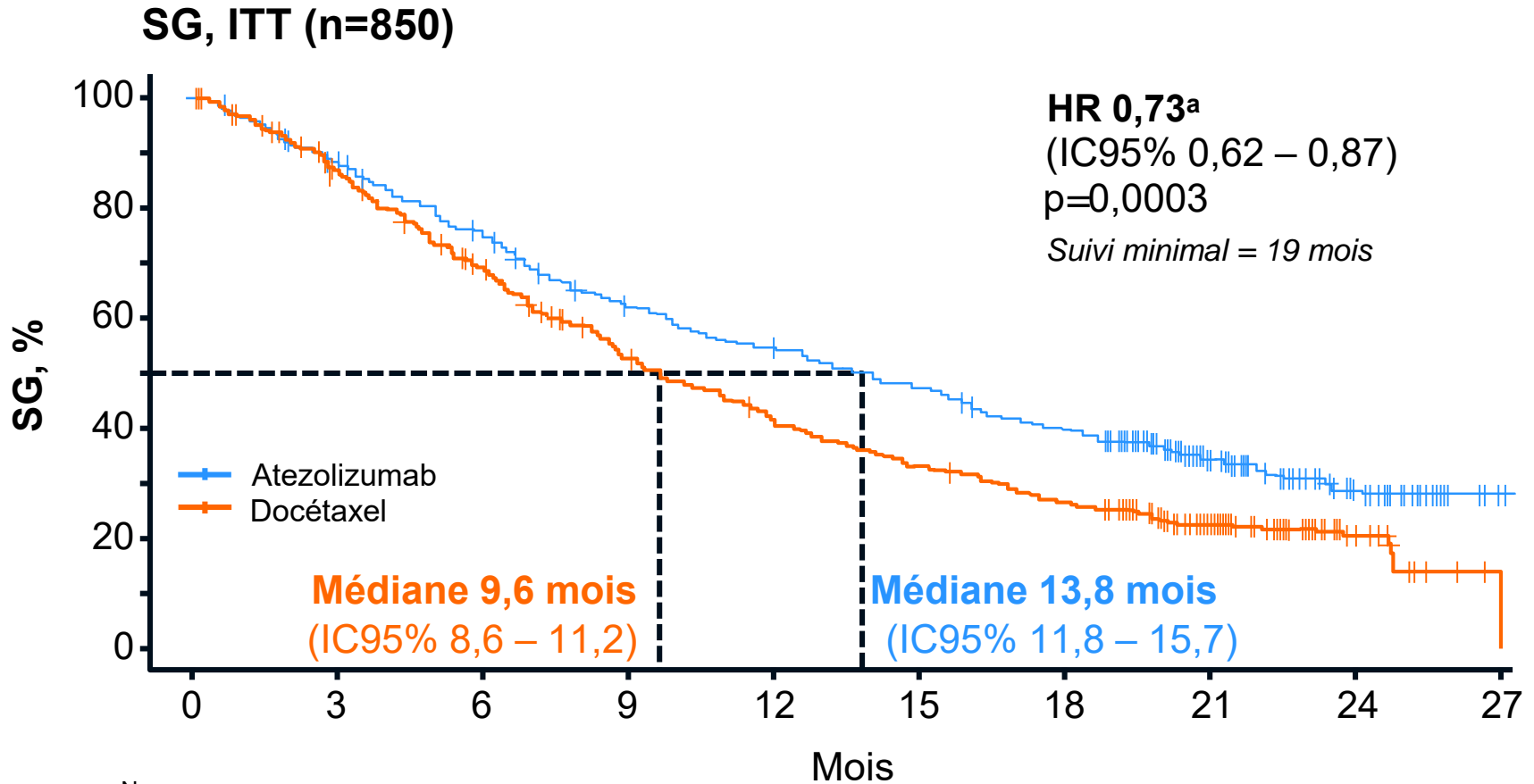
Critères secondaires

- TRO, SSP, durée de réponse, tolérance

OAK, un essai randomisé de phase III comparant atezolizumab et docétaxel en 2e / 3e ligne de traitement du CBNPC

– Barlesi F, et al

- Résultats



N:

Atezolizumab	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
docétaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	

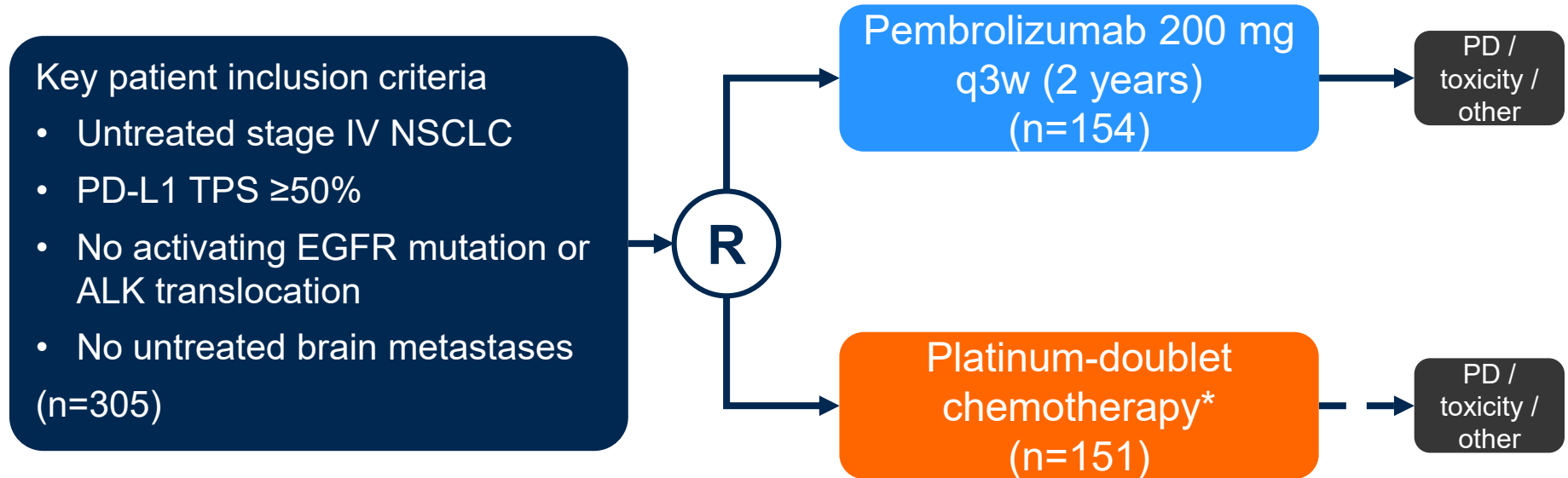
^aHR stratifié

IMMUNOTHERAPIE **1^{ère} ligne**

KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ – Reck M, et al

• Study objective

- To compare pembrolizumab vs. platinum-doublet chemotherapy as first-line therapy for advanced NSCLC of PD-L1 TPS $\geq 50\%$ without treatable EGFR mutations or ALK translocations



Primary endpoint

- PFS

*Carboplatin or cisplatin + pemetrexed, carboplatin or cisplatin + gemcitabine, or carboplatin + paclitaxel, with optional pemetrexed maintenance for nonsquamous NSCLC

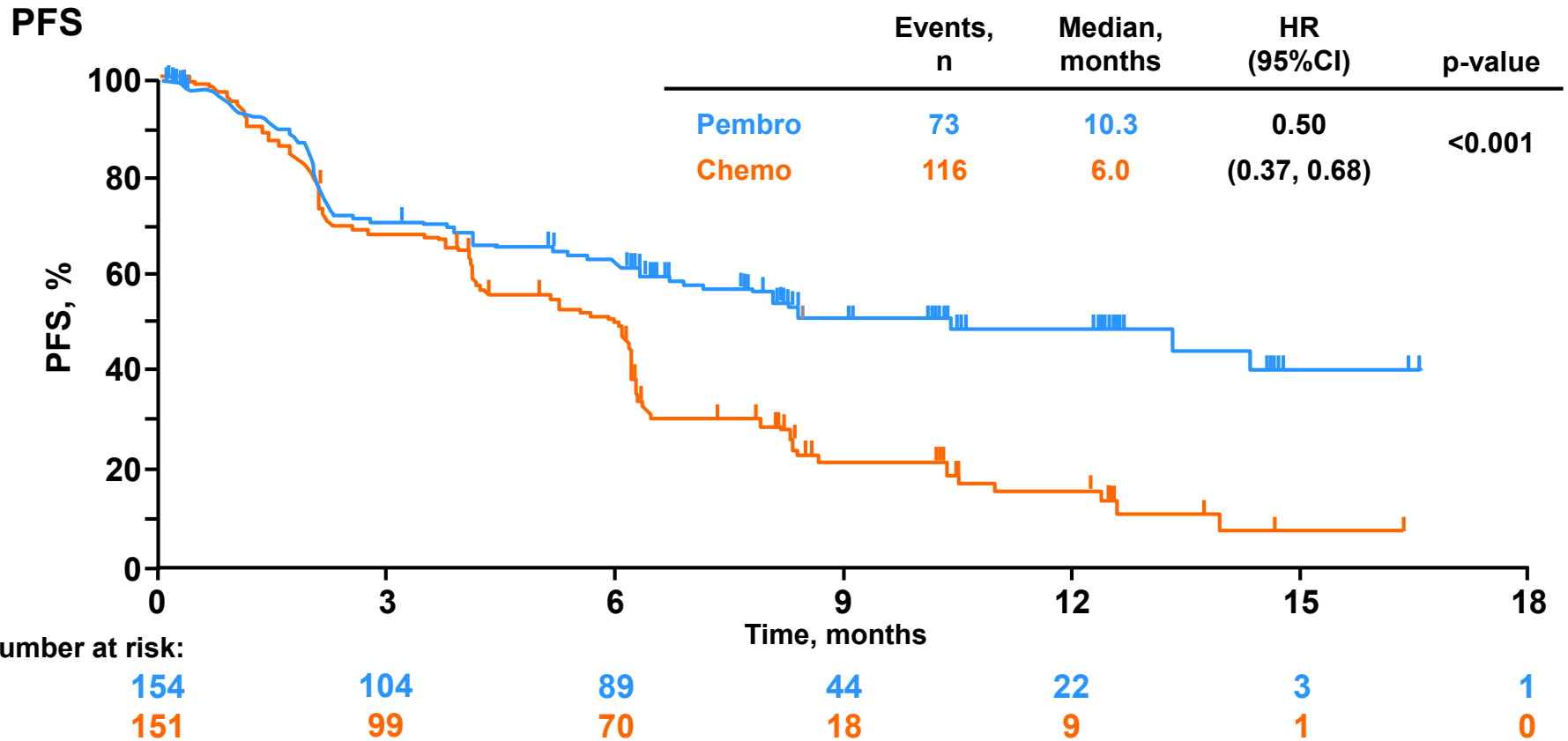
Secondary endpoints

- OS, ORR, safety

KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ – Reck M, et al

• Key results

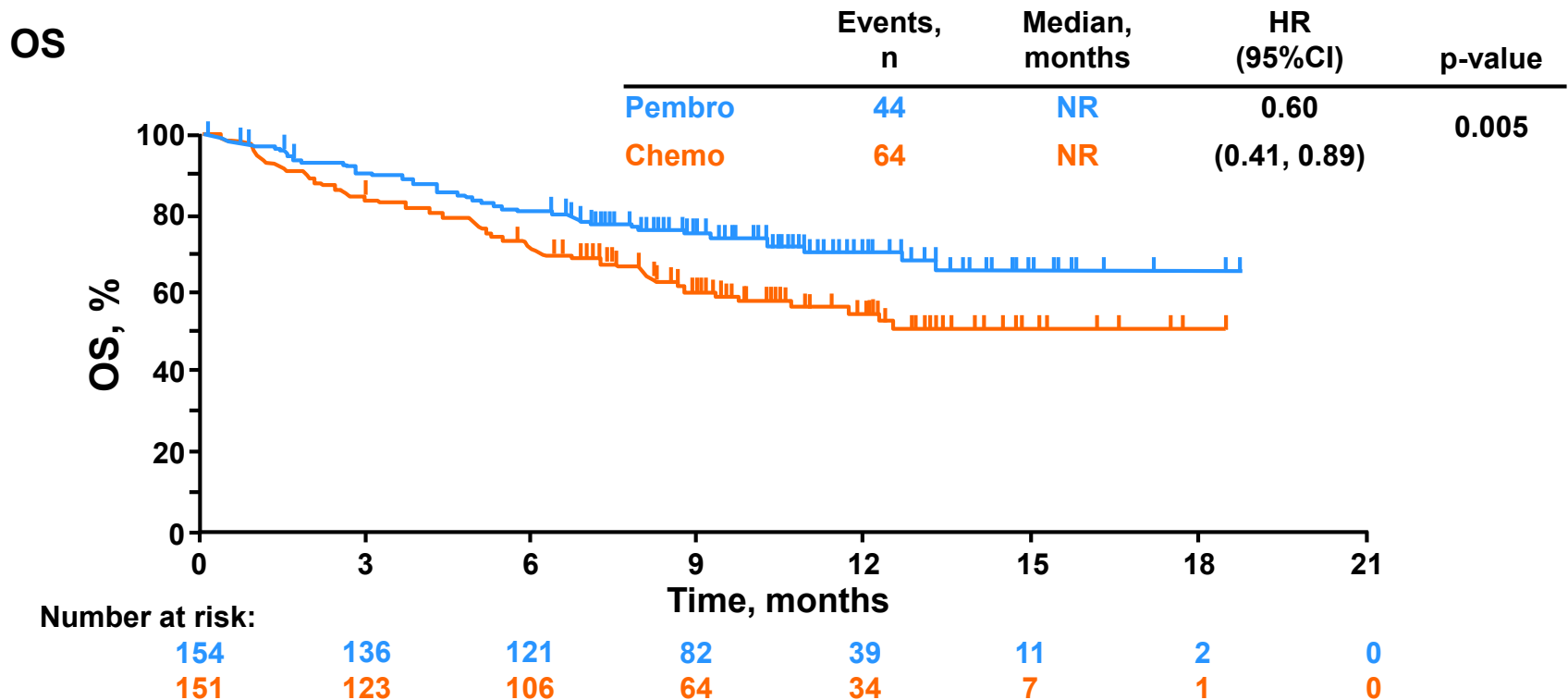
- Pembrolizumab demonstrated superior PFS over chemotherapy in patients whose tumours express high levels of PD-L1



KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ – Reck M, et al

- Key results (cont.)

- Significant OS benefit was observed despite a 50% total crossover from chemotherapy to anti-PD-L1 therapy

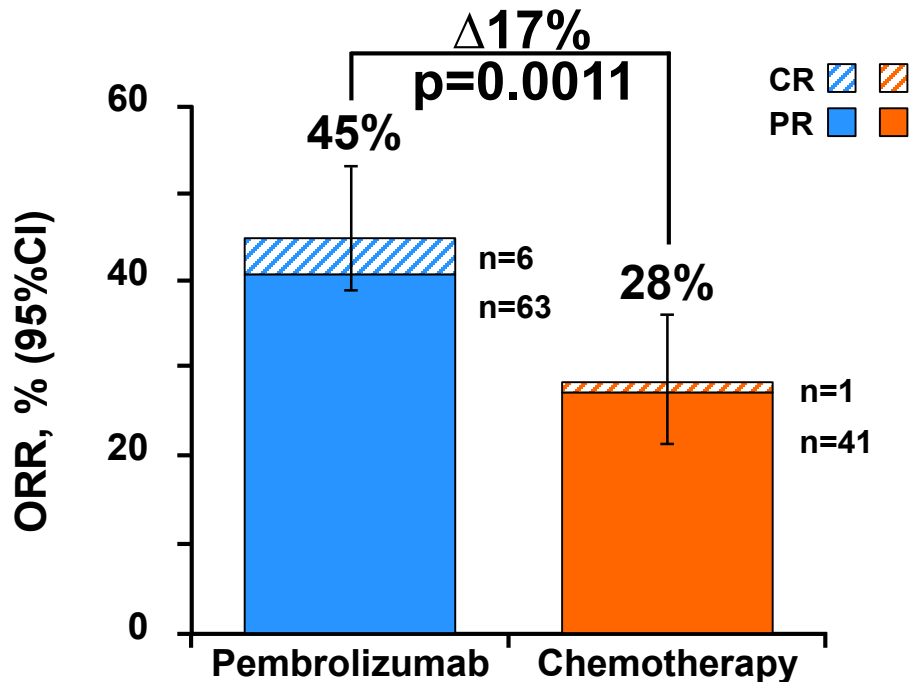


KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ – Reck M, et al

- Key results (cont.)

- There was an improvement in ORR with pembrolizumab over chemotherapy
 - 6 CRs were observed with pembrolizumab

Confirmed ORR



	Pembrolizumab responders (n=69)	Chemotherapy responders (n=42)
TTR, months median (range)	2.2 (1.4–8.2)	2.2 (1.8–12.2)
DoR, months median (range)	NR (1.9+–14.5+)	6.3 (2.1+–12.6+)

KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ – Reck M, et al

- **Key results (cont.)**

- Incidence of treatment-related AEs was lower with pembrolizumab compared with chemotherapy

	Pembrolizumab (n=154)	Chemotherapy (n=150)
Exposure, months median (range)	7.0 (1 d–18.7 mo)	3.5 (1 d–16.8 mo)
Treatment-related AEs, n (%)	113 (73)	135 (90)
Grade 3–4	40 (26)	77 (51)
Serious	33 (21)	31 (21)
Led to discontinuation	11 (7)	16 (11)
Led to death	1 (<1)	3 (2)

- **Conclusions**

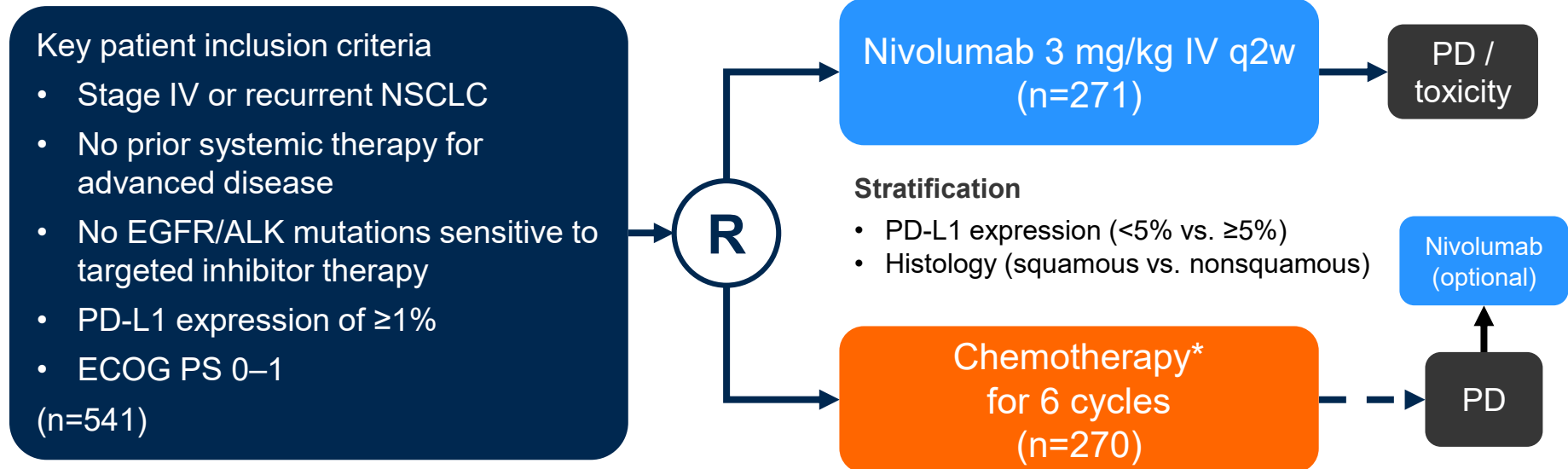
- Pembrolizumab demonstrated improved PFS, OS and ORR over chemotherapy, with a lower incidence of AEs
- PD-L1 TPS $\geq 50\%$ is observed in $\sim 1/3$ of patients with advanced NSCLC and identifies those most likely to benefit from anti-PD-1 therapy

CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)–positive NSCLC

– Socinski M, et al

• Study objective

- To evaluate the efficacy of first-line nivolumab vs. investigator choice of platinum-based doublet chemotherapy in stage IV/recurrent PD-L1-positive NSCLC



Primary endpoint

- PFS ($\geq 5\%$ PD-L1+)

Secondary endpoints

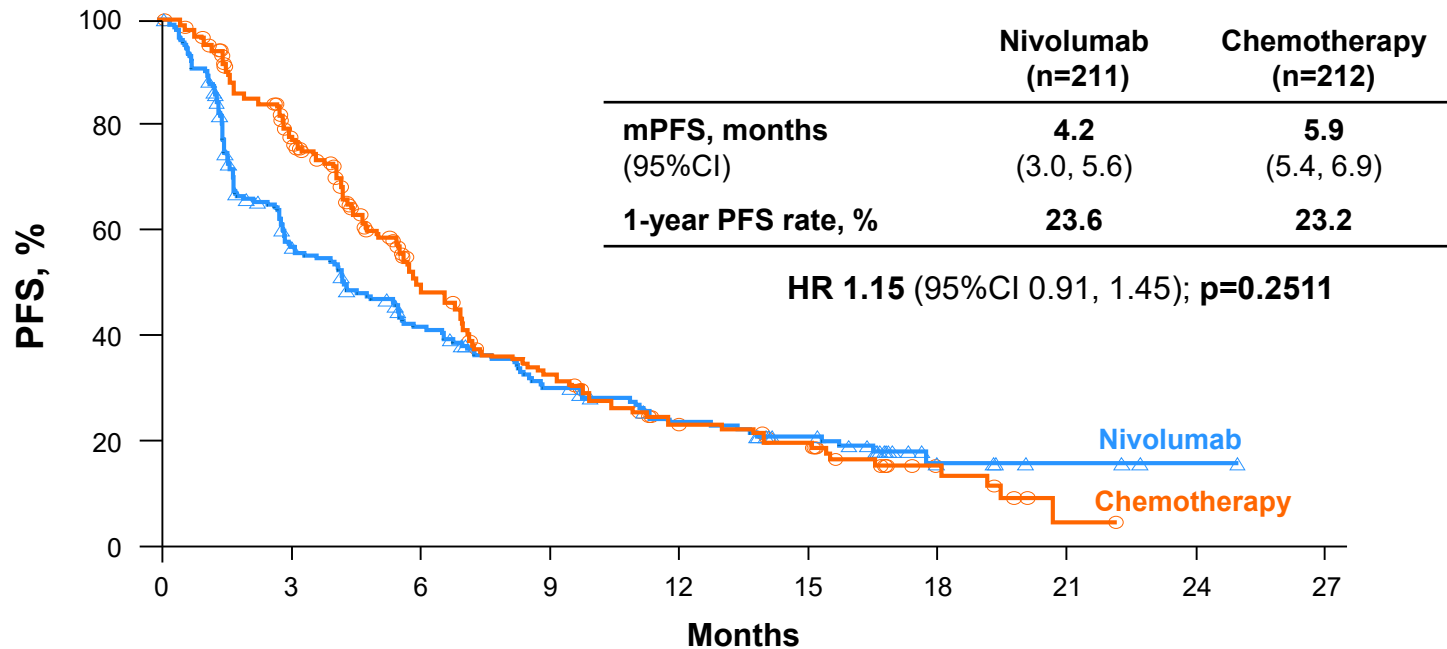
- PFS ($\geq 1\%$ PD-L1+), OS, ORR

*Investigator choice – histology dependent

CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)-positive NSCLC

– Socinski M, et al

- Key results



Number at risk:

Nivolumab

Chemotherapy

211	104	71	49	35	24	6	3	1	0
212	144	74	47	28	21	8	1	0	0

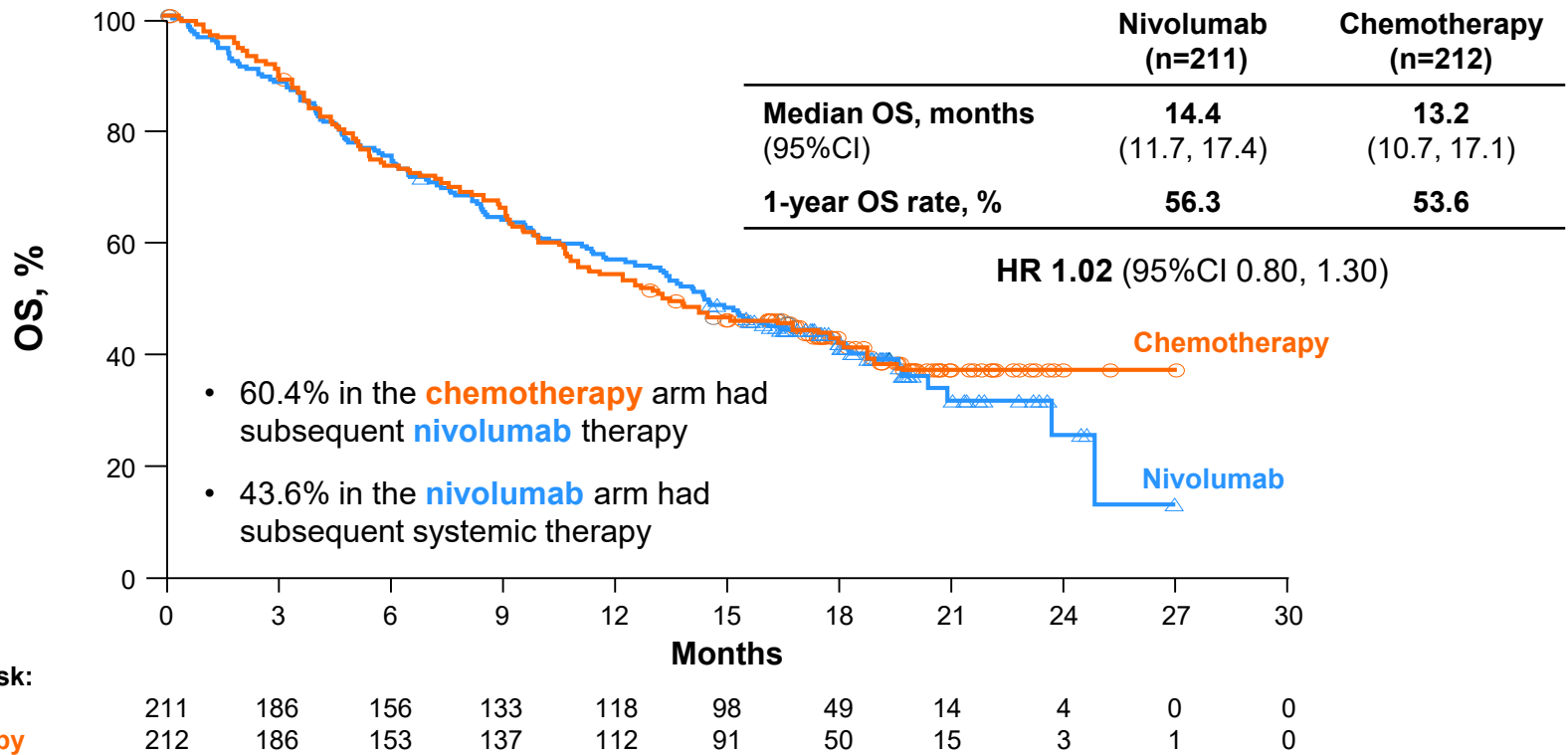
All randomised patients (≥1% PD-L1+): HR 1.17 (95%CI 0.95, 1.43)

CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)–positive NSCLC

– Socinski M, et al

- Key results (cont.)

OS (≥5% PD-L1+)



All randomised patients (≥1% PD-L1+): HR 1.07 (95%CI 0.86, 1.33)

CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)–positive NSCLC

– Socinski M, et al

- Key results (cont.)

	Nivolumab (n=211)	Chemotherapy (n=212)
ORR, % (95%CI)	26.1 (20.3, 32.5)	33.5 (27.2, 40.3)
Best overall response, %		
CR	1.9	0.5
PR	24.2	33.0
SD	38.4	47.2
PD	27.5	9.9
Not determined	8.1	9.4
Median time to response, months (range)	2.8 (1.2, 13.2)	2.6 (1.2, 9.8)
Median duration of response, months (95%CI)	12.1 (8.8, NE)	5.7 (4.2, 8.5)

CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)–positive NSCLC

– Socinski M, et al

• Key results (cont.)

	Nivolumab (n=267)		Chemotherapy (n=263)	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Treatment-related AE, %				
Any	71.2	17.6	92.4	50.6
SAE	17.2	13.1	18.3	15.6
AE leading to discontinuation	9.7	7.9	13.3	6.5
Treatment-related deaths, n (%)	2 (0.7)		3 (1.1)	

• Conclusions

- Nivolumab did not improve PFS or OS compared with chemotherapy
- High PD-L1 expression subset was not planned and cannot be accurately measured/reported related to clinical characteristics imbalances
- AEs were consistent with reported data for nivolumab, with fewer grade 3–4 AEs than chemotherapy

IMMUNOTHERAPIE FUTURE

Primary PFS and safety analyses of a randomised Phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150)

Martin Reck,¹ Mark A. Socinski,² Federico Cappuzzo,³ Francisco Orlandi,⁴ Daniil Stroyakovskii,⁵ Naoyuki Nogami,⁶ Delvys Rodríguez-Abreu,⁷ Denis Moro-Sibilot,⁸ Christian A. Thomas,⁹ Fabrice Barlesi,¹⁰ Gene Finley,¹¹ Claudia Kelsch,¹² Anthony Lee,¹² Shelley Coleman,¹² Yijing Shen,¹² Marcin Kowanetz,¹² Ariel Lopez-Chavez,¹² Alan Sandler,¹² Robert Jotte¹³

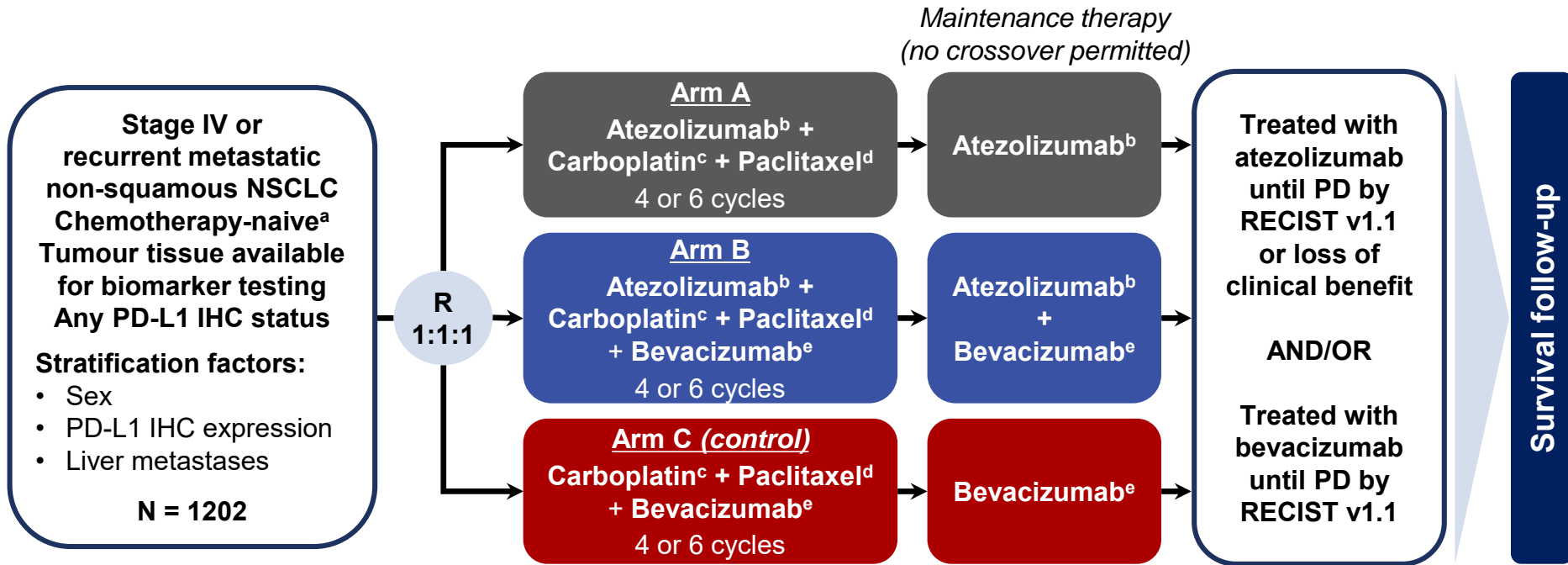
¹Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North, German Center of Lung Research, Grosshansdorf, Germany;

²Florida Hospital Cancer Institute, Orlando, FL, USA; ³Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna, Ravenna, Italy;

⁴Instituto Nacional del Torax, Santiago, Chile; ⁵Moscow City Oncology Hospital, Moscow, Russia; ⁶National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan; ⁷Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas, Spain; ⁸Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes, Grenoble, France; ⁹New England Cancer Specialists, Scarborough, ME, USA; ¹⁰Aix Marseille University, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France; ¹¹Allegheny Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA; ¹²Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA;

¹³Rocky Mountain Cancer Centers, Denver, CO, USA

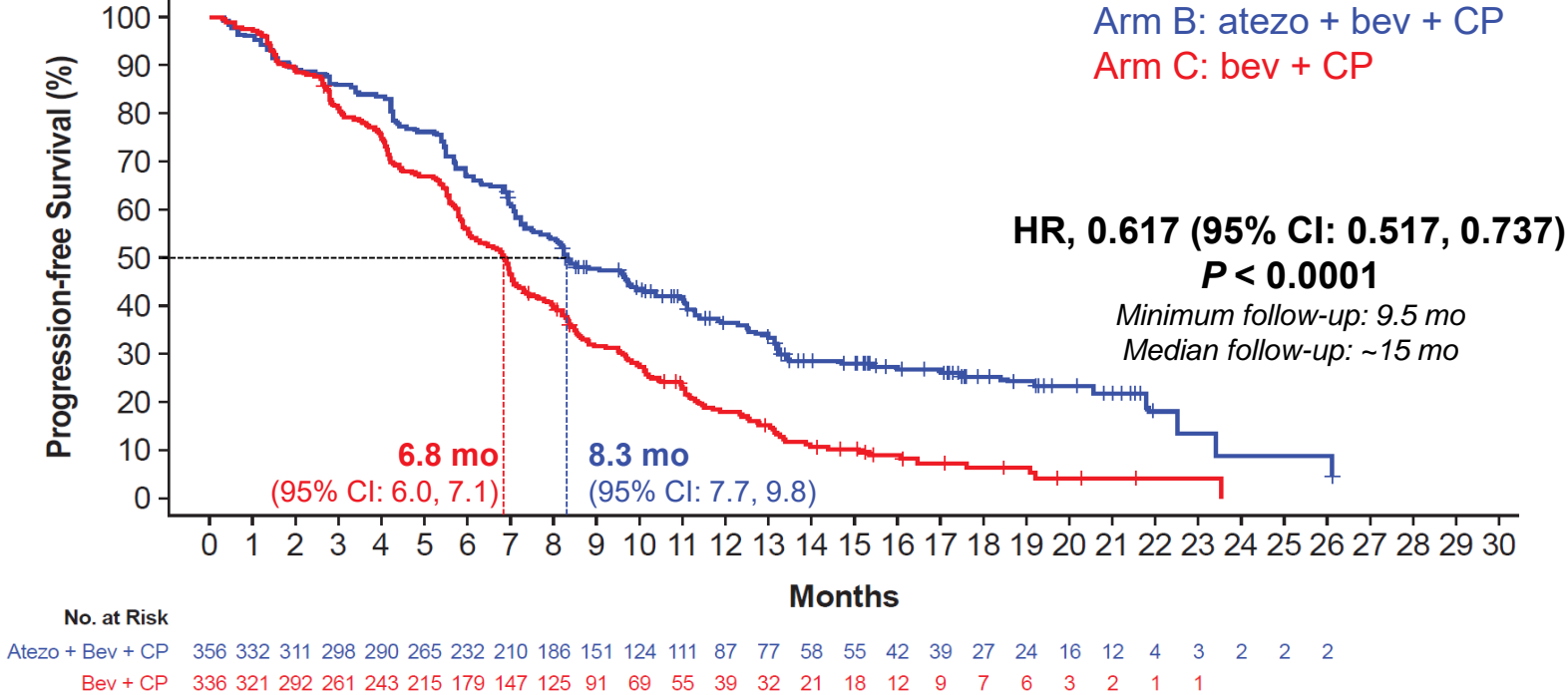
IMpower150 study design



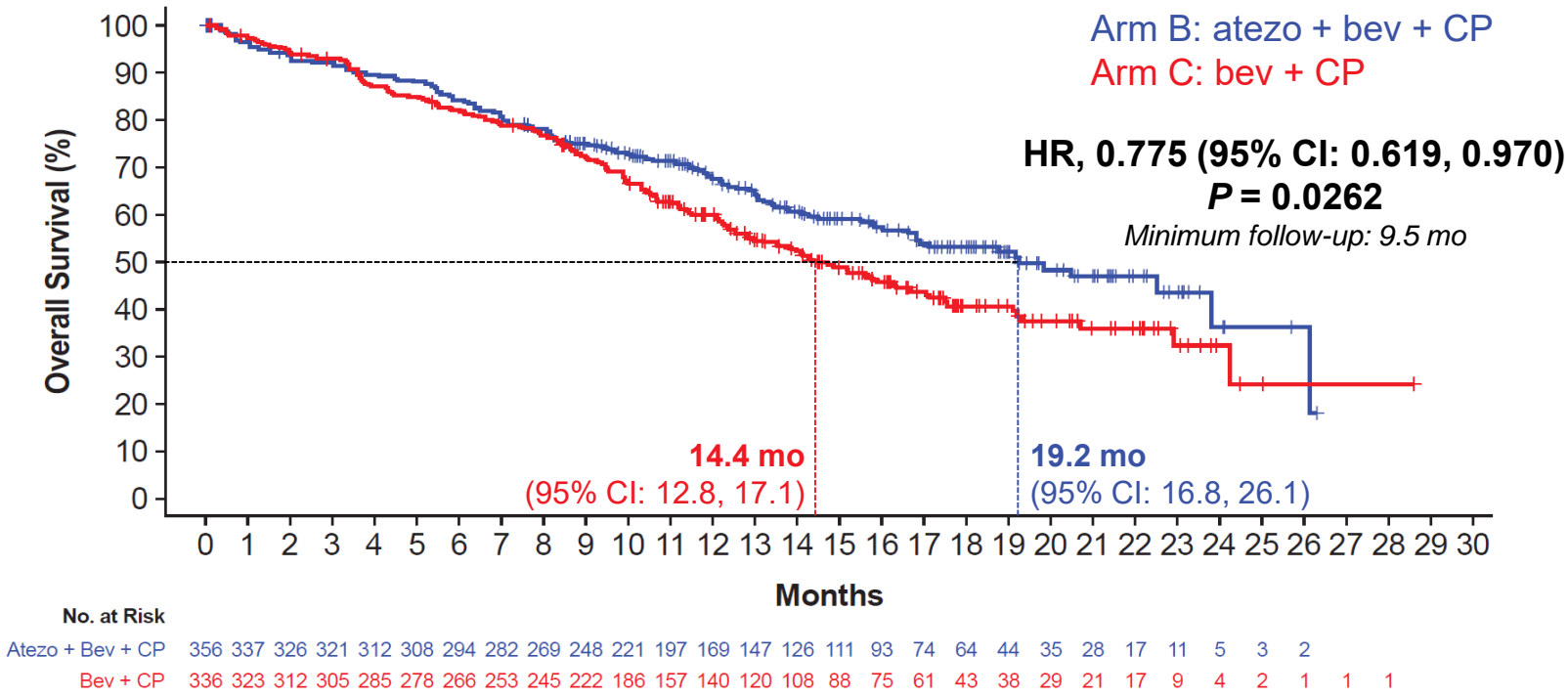
The principal question is to assess whether the addition of atezolizumab to Arm C provides clinical benefit

^a Patients with a sensitising *EGFR* mutation or *ALK* translocation must have disease progression or intolerance of treatment with one or more approved targeted therapies. ^b Atezolizumab: 1200 mg IV q3w. ^c Carboplatin: AUC 6 IV q3w. ^d Paclitaxel: 200 mg/m² IV q3w. ^e Bevacizumab: 15 mg/kg IV q3w.

INV-assessed PFS in ITT-WT (Arm B vs Arm C)



Preliminary OS in ITT-WT (Arm B vs Arm C)



- Promising preliminary OS benefit for Arm B vs Arm C was observed; next OS interim data are anticipated in 1H 2018

Data cutoff: September 15, 2017



Summary

- IMpower150 is the first phase III immunotherapy-based combination study to demonstrate a statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS in all-comer 1L NSQ mNSCLC, providing a potential new standard of care for patients
- PFS benefit was demonstrated with the addition of atezolizumab to bevacizumab + CP (Arm B) vs bevacizumab + CP (Arm C) in all populations tested, including patients with sensitising *EGFR* or *ALK* genetic alterations, Teff-low tumours, PD-L1–negative tumours and liver metastases
- Atezolizumab in combination with chemotherapy \pm bevacizumab appears to be well tolerated and its safety profile is consistent with known safety risks
- OS data, while not mature, are promising in Arm B vs Arm C;

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

Keynote 189
2018

CONCLUSIONS

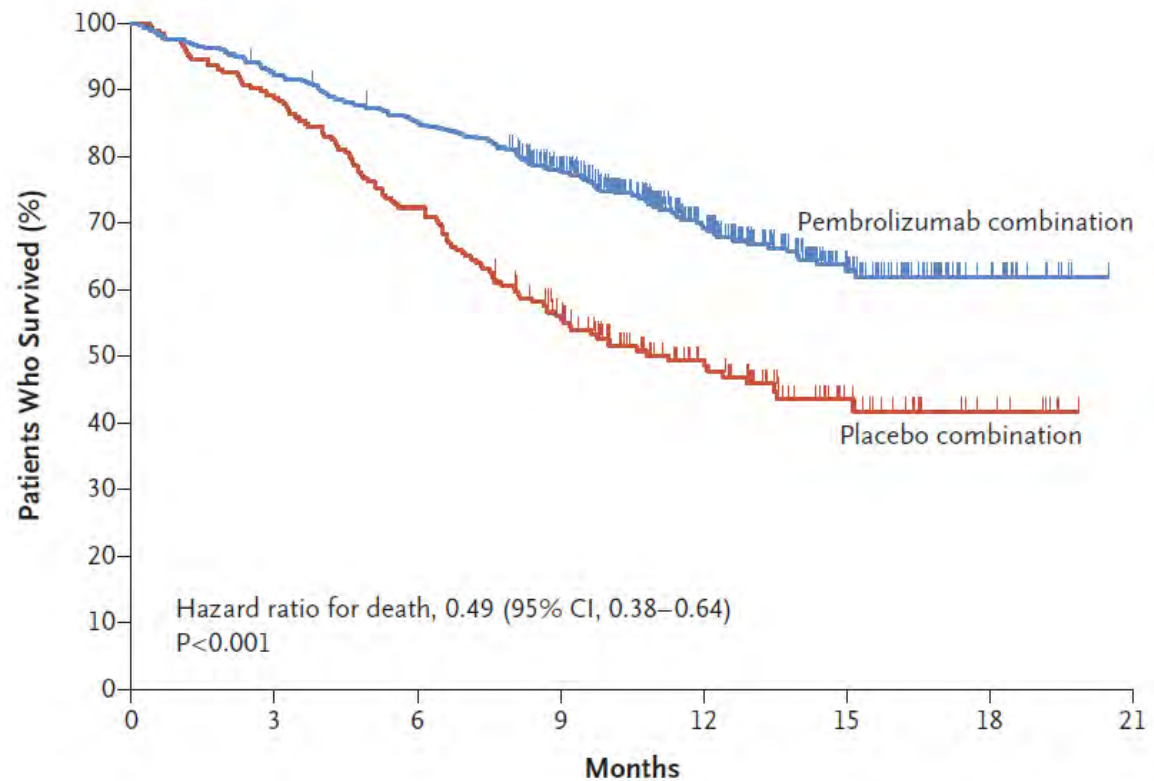
In patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC without *EGFR* or *ALK* mutations, the addition of pembrolizumab to standard chemotherapy of pemetrexed and a platinum-based drug resulted in significantly longer overall survival and progression-free survival than chemotherapy alone. (Funded by Merck; KEYNOTE-189 ClinicalTrials.gov number, NCT02578680.)

RESULTS

- After a median follow-up of 10.5 months, the estimated rate of overall survival at 12 months was 69.2% in the pembrolizumab-combination group versus 49.4% in the placebo combination
- Improvement in overall survival was seen across all PD-L1 categories
- Median progression-free survival was 8.8 months in the pembrolizumab-combination group and 4.9 months in the placebo-combination group

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

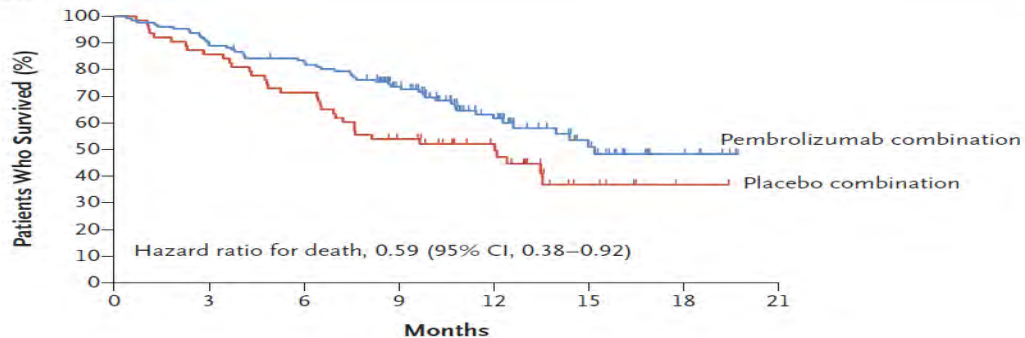
A Overall Survival



No. at Risk

Pembrolizumab combination	410	377	347	278	163	71	18	0
Placebo combination	206	183	149	104	59	25	8	0

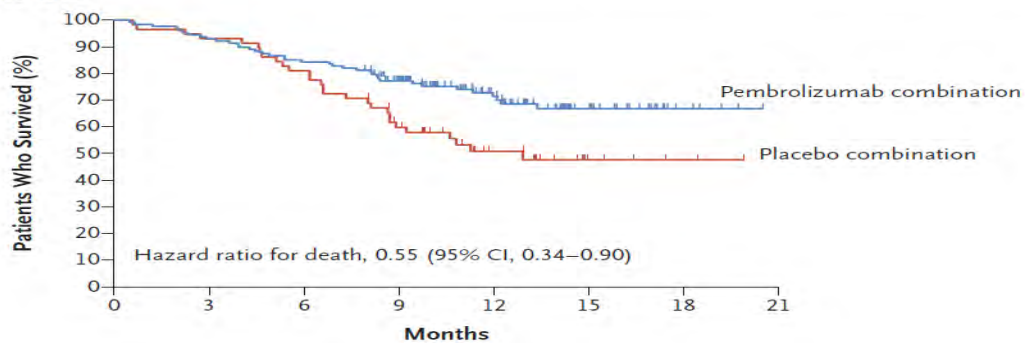
A Tumor Proportion Score of <1%



No. at Risk

Pembrolizumab combination	127	113	104	79	42	20	6	0
Placebo combination	63	54	45	32	21	6	1	0

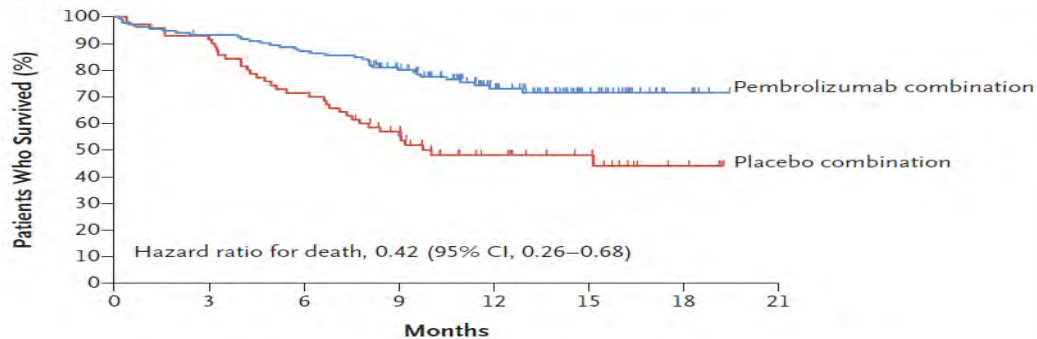
B Tumor Proportion Score of 1 to 49%



No. at Risk

Pembrolizumab combination	128	119	108	84	52	21	5	0
Placebo combination	58	54	47	32	17	5	2	0

C Tumor Proportion Score of ≥50%



No. at Risk

Pembrolizumab combination	132	122	114	96	56	25	6	0
Placebo combination	70	64	50	35	19	13	4	0



Media Release



Basel, 29 May 2018

Phase III IMpower130 study showed Roche's Tecentriq (atezolizumab) plus chemotherapy (carboplatin and Abraxane) helped people with metastatic non-squamous NSCLC live significantly longer compared to chemotherapy alone

CheckMate 012: A 3-Arm Phase I Trial of Nivolumab Alone or with Ipilimumab in NSCLC

Stage IIIB/IV NSCLC (any histology), no prior chemotherapy for advanced disease, ECOG PS 0 or 1

Nivolumab 3 mg/kg IV q2wk

Nivolumab 3 mg/kg IV q2wk
+
Ipilimumab 1 mg/kg IV q12wk

Nivolumab 3 mg/kg IV q2wk
+
Ipilimumab 1 mg/kg IV q6wk

Until disease progression or unacceptable toxicity

Primary endpoint: safety and tolerability

Secondary endpoints: ORR (RECIST v1.1) and PFS rate at 24 weeks assessed by investigators

Exploratory endpoints: OS, efficacy by PD-L1 expression



- **Press Release**
- **Pivotal Phase 3 CheckMate -227 Study Demonstrates Superior Progression-Free Survival (PFS) with the Opdivo Plus Yervoy Combination Versus Chemotherapy in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with High Tumor Mutation Burden (TMB)**
- *First and only Phase 3 trial to evaluate and show a highly statistically significant PFS benefit with an I-O/I-O combination in first-line NSCLC patients with high TMB, regardless of PD-L1 expression*

Merci
pour votre attention !!!



AVEC MOI, DOCTEUR, VOUS N'ALLEZ
PAS PEINER : JE VOUS MACHE
TOUT LE BOULOT!...

À DROITE : LES
MÉDICAMENTS
QUE JE NE
SUPPORTE
PAS!...

... À GAUCHE :
CEUX QUI
NE ME
FONT
RIEN!...

