

# Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC de stade IV sans addiction oncogénique

Maurice Pérol, Virginie Avrillon

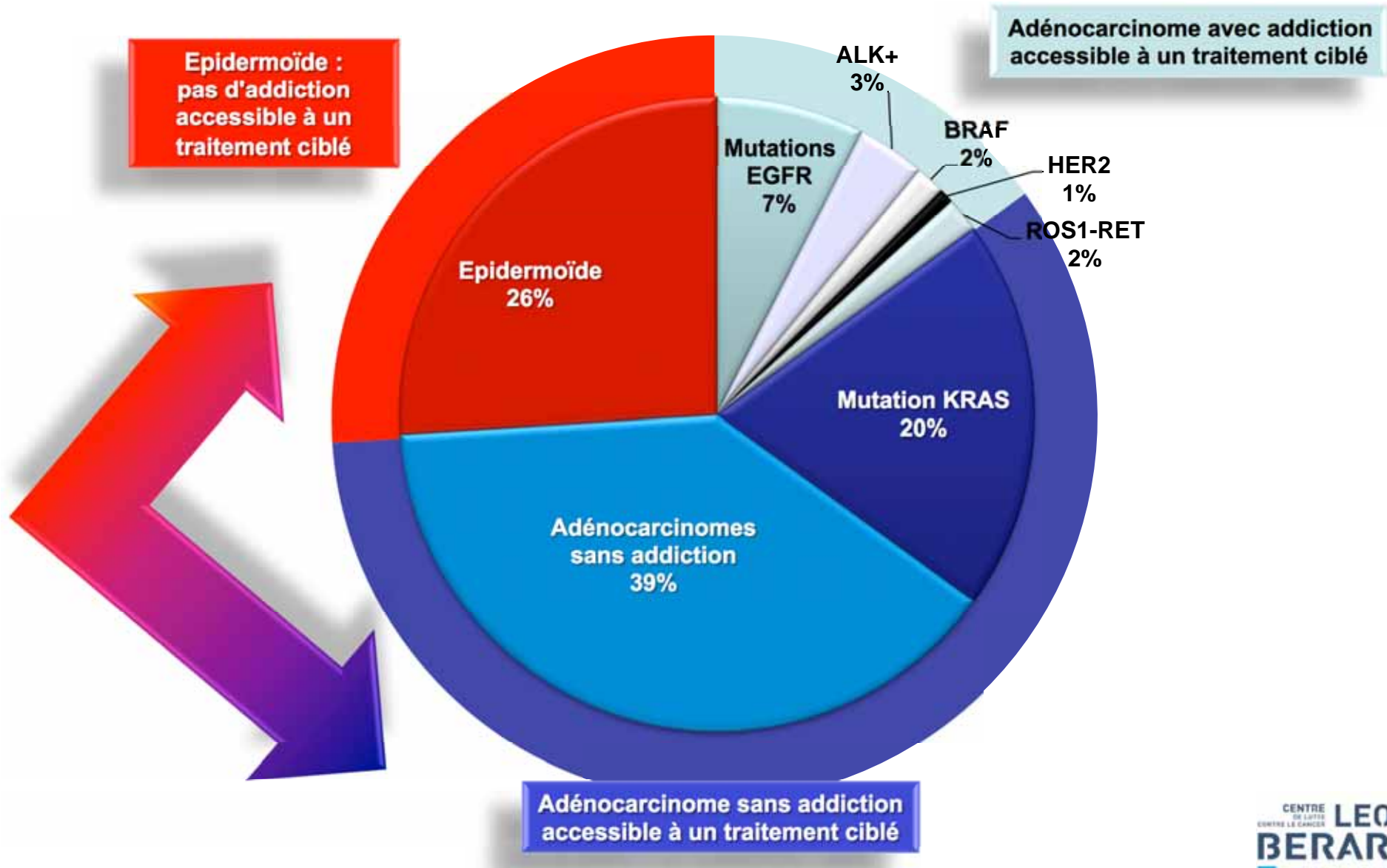
Centre Léon Bérard

Lyon, France

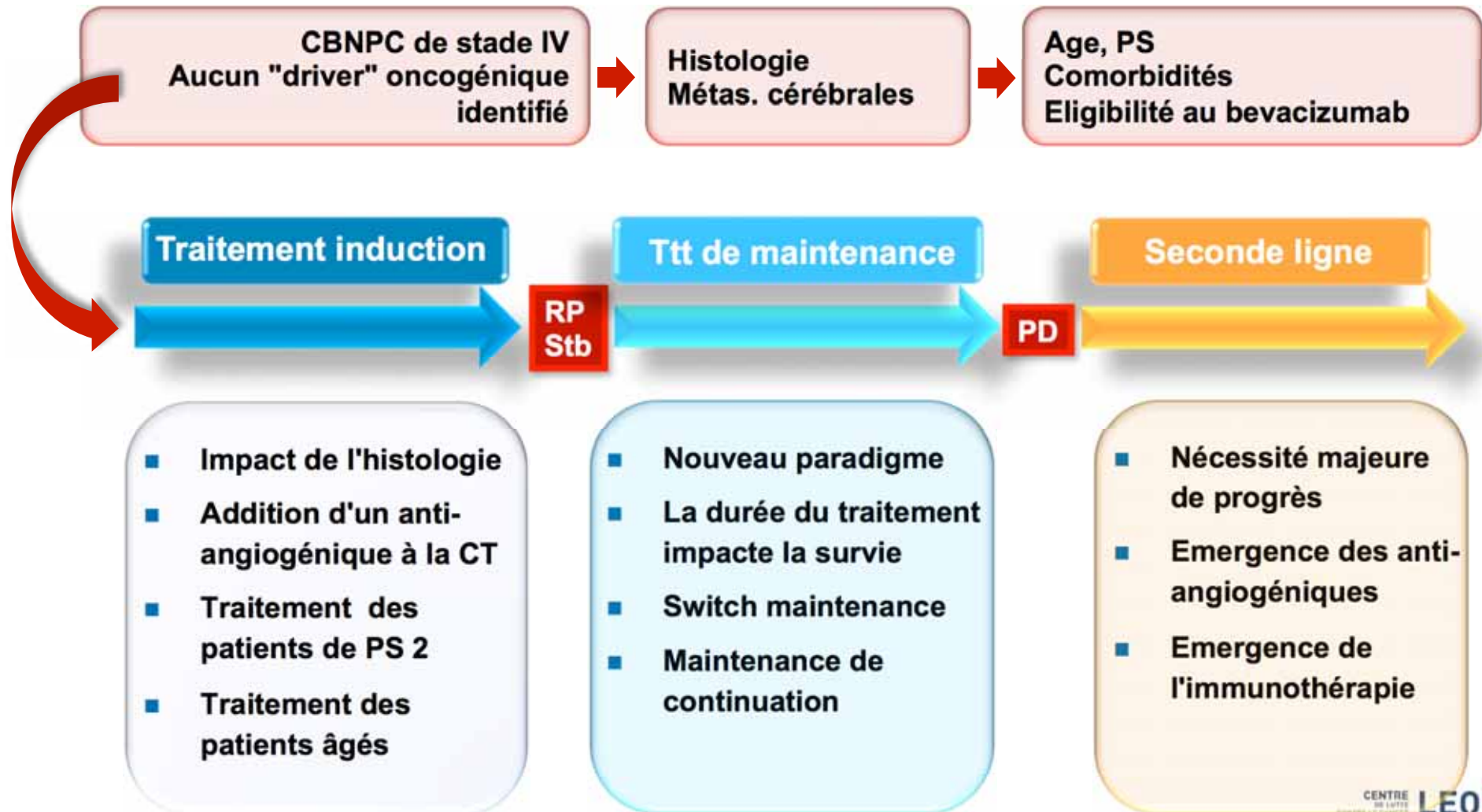
## Liens d'intérêt

- **Advisory Board : Lilly, Roche, Genentech, Boehringer-Ingelheim, Astra-Zeneca, Pfizer, MSD, Clovis, Pierre Fabre, Bristol-Myers-Squibb, Novartis**
- **Symposia : Lilly, Roche, Pfizer, Astra- Zeneca**

# Subdivision théranostique des CBNPC en 2015



# Stratégie thérapeutique pour les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique



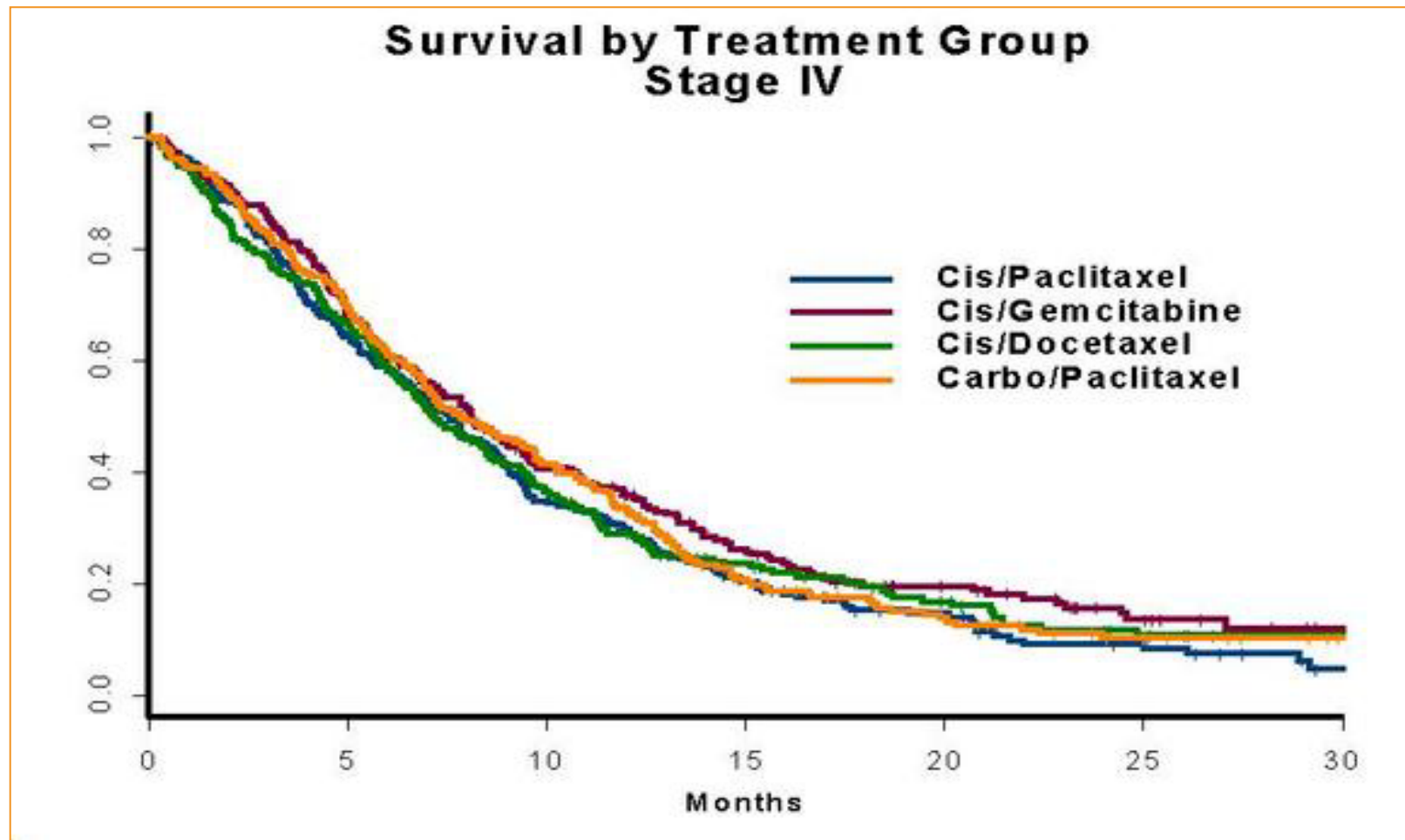
# Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC en l'absence d'addiction oncogénique

- I. Bases de la chimiothérapie**
- II. Ciblage de l'angiogénèse**
- III. Ciblage de l'EGFR**
- IV. Stratégie de maintenance**
- V. Traitement des patients fragilisés
- VI. Perspectives liées à l'immunothérapie**



***Bases de la chimiothérapie  
des CBNPC avancés***

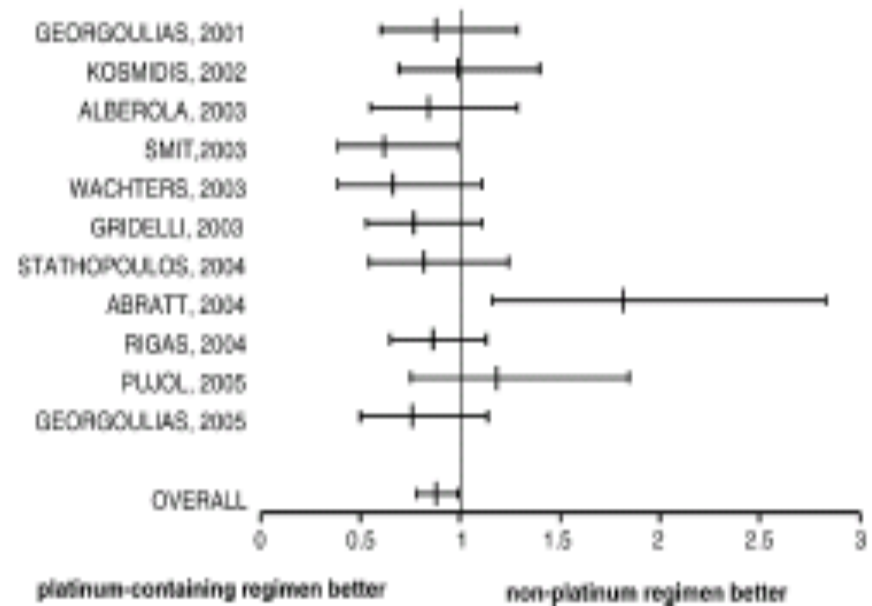
# Comparaison des doublets platine + drogue 3<sup>ème</sup> génération





# Chimiothérapie de première ligne : impact du sel de platine ?

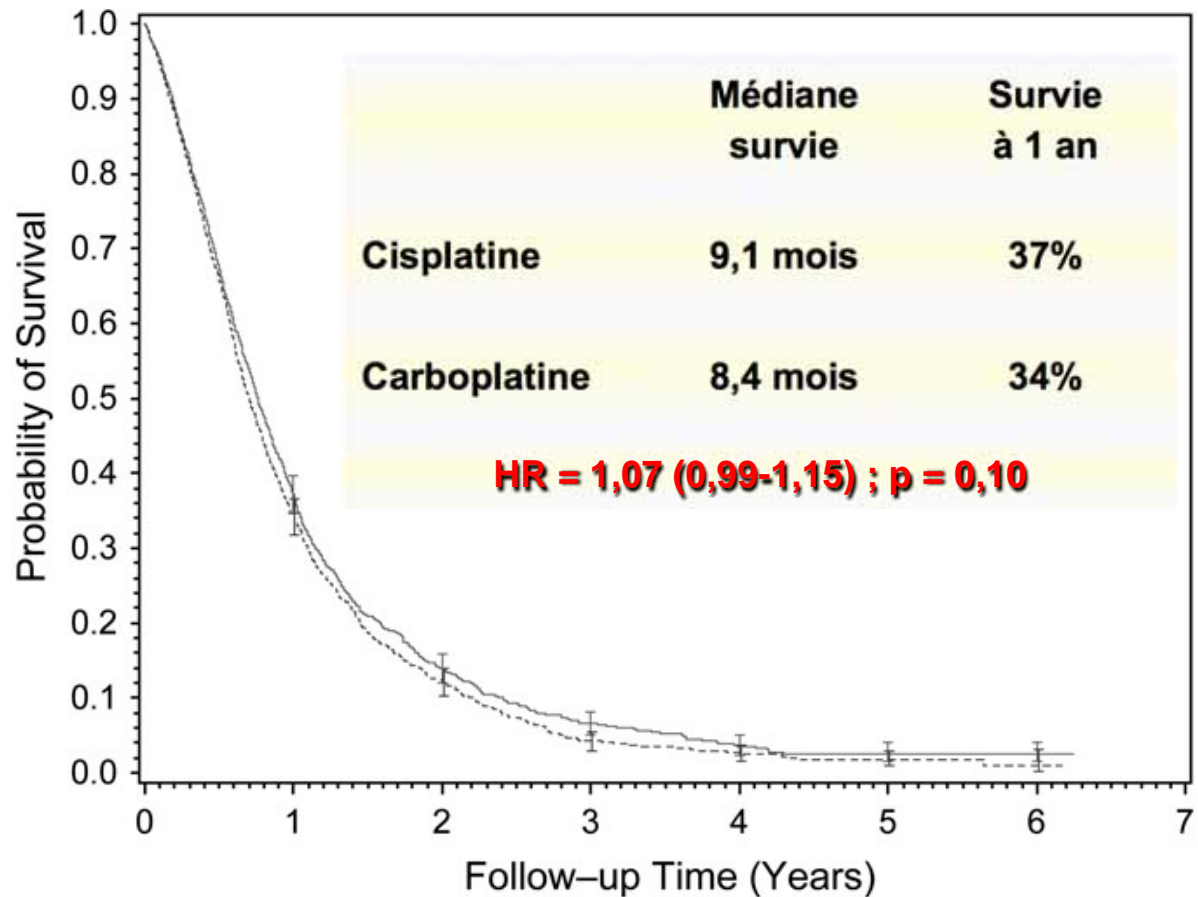
	<b>P + X<sub>3</sub> vs X<sub>3</sub> + Y<sub>3</sub></b> 11 études, 5943 pts
Réponse	<b>0,87</b> (0,73–0,99)
Survie à 1 an	<b>0,88</b> (0,78–0,99)
Neutropénie fébrile	1,23 (0,94–1,60)
Anémie	<b>1,97</b> (1,54–2,54)
Décès toxiques	1,53 (0,96–2,49)



**Survie à 1 an**  
**OR : 0.88, 95% CI [0.78—0.99] ; p = 0.044**



# Méta-analyse cisplatine vs carboplatine

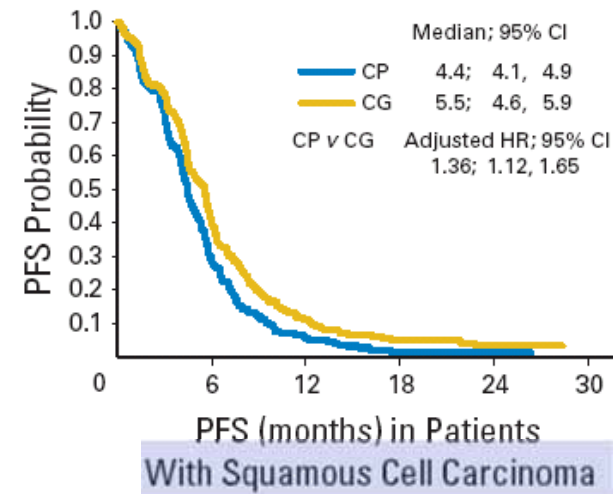
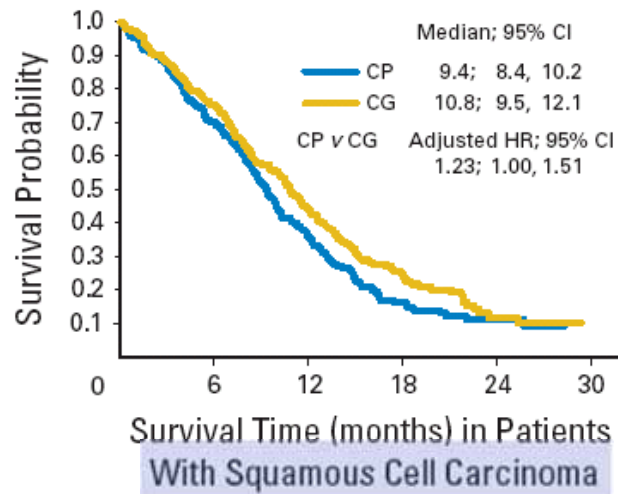
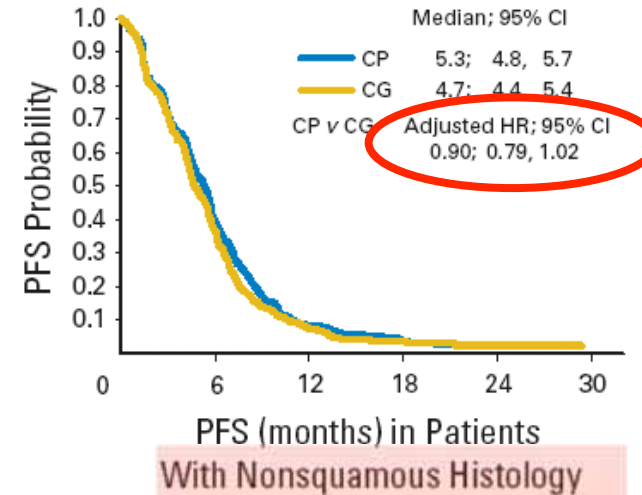
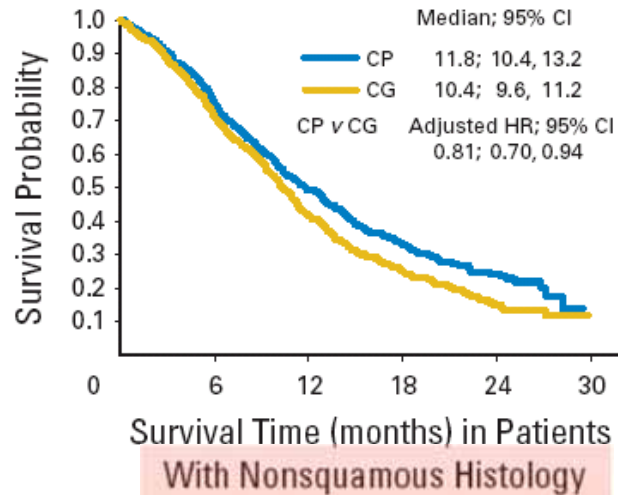


**Number of patients at risk**

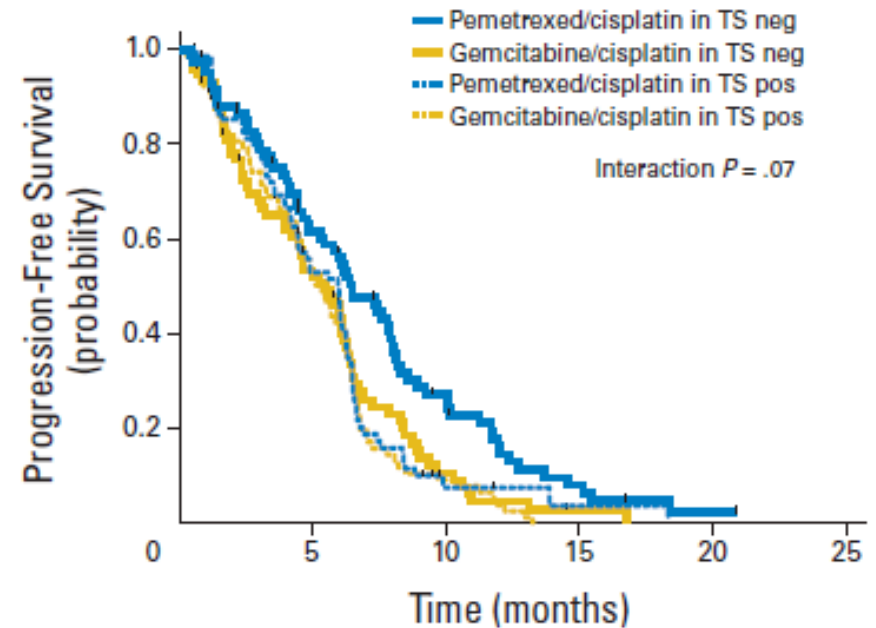
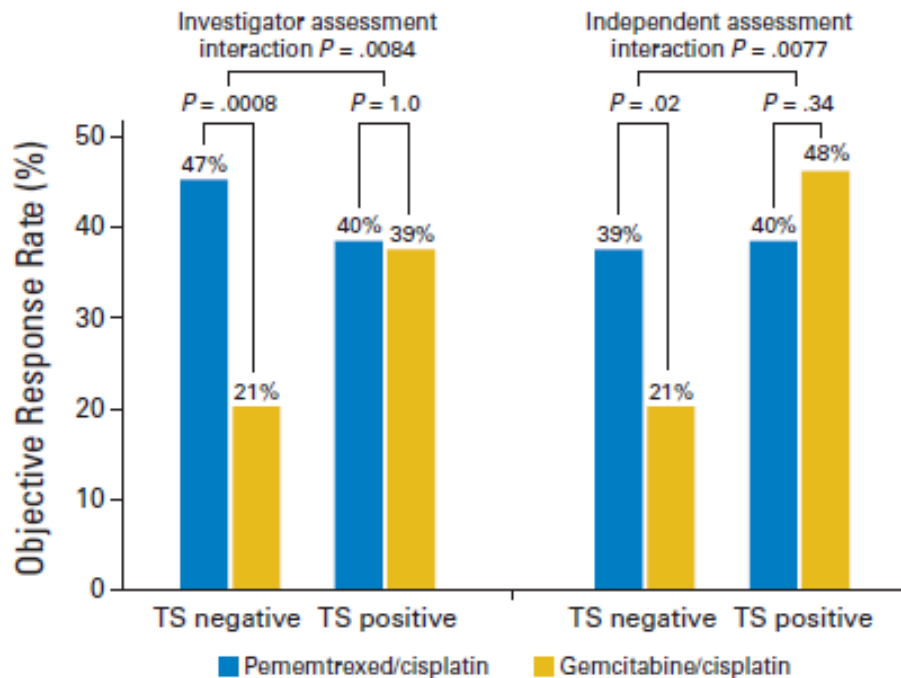
1489	527	127	46	19	7	2	—	Cisplatin
1479	484	108	32	15	4	1	- - - -	Carboplatin

# Cisplatine-gemcitabine vs cisplatine-pemetrexed

## Analyse de l'efficacité selon l'histologie



# Validation de la TS comme biomarqueur prédictif de l'activité du pemetrexed



No. at risk	0	5	10	15	20
Pem./CDDP in TS neg	83	45	18	5	1
Gem./CDDP in TS neg	76	36	7	1	0
Pem./CDDP in TS pos	77	38	3	1	0
Gem./CDDP in TS pos	79	40	7	0	0

## Le maigre avenir de la chimiothérapie ...

Table 2. Newly studied chemotherapeutics in metastatic NSCLC.

Drug	Trial design	Clinical setting	Outcome
Nab-paclitaxel	Randomized, phase III (with carboplatin) compared to carboplatin sb-paclitaxel	1 <sup>st</sup> line	ORR 33% vs. 25% (P=0.005); median PFS 6.3 vs. 5.8 mo. (P=0.214); median OS 12.1 vs. 11.2 (P=0.27)
Vintafolide	Phase II, relapsed/refractory NSCLC with companion EC20 Scans	Beyond 2 <sup>nd</sup> line	Clinical benefit (CB) = 31%; CB in patients with EC20+ imaging 50%
Eribulin	Single agent phase II	2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> line	ORR = 5%; SD = 24%
Ixabepilone	Randomized, phase II (with carboplatin) vs. carboplatin/ixabepilone	1 <sup>st</sup> Line	PFS; HR 1.04 (0.78-1.41)
Pralatrexate	Randomized, phase II (compared to erlotinib)	2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> line	OS HR 0.84 (95% CI: 0.61-1.14); Non-sq NSCLC; OS HR 0.65 (0.42-1.0)

# Nab-paclitaxel

- Nab-paclitaxel (Abraxane) is the 130 nm albumin-bound formulation of paclitaxel

Efficacy endpoint	Nab-paclitaxel + carboplatin (n=521)	Paclitaxel + carboplatin (n=531)	RRR (95% CI)	p value
ORR, %	33	25	1.313 (1.082, 1.593)	0.005
ORR (squamous), %	41	24	1.680 (1.271, 2.221)	<0.001
ORR (non-squamous), %	26	25	1.034 (0.788, 1.358)	0.81

- The 1-month improvement in OS with nab-paclitaxel + carboplatin vs. paclitaxel + carboplatin in patients with squamous NSCLC was not significant (10.7 vs. 9.5 months)<sup>1</sup>
- Nab-paclitaxel + carboplatin has a more favorable side-effect profile than paclitaxel + carboplatin<sup>1</sup>
- Ongoing Phase III study of nab-paclitaxel maintenance therapy after nab-paclitaxel + carboplatin induction therapy for advanced / metastatic squamous NSCLC ([NCT02027428](#))<sup>2</sup>

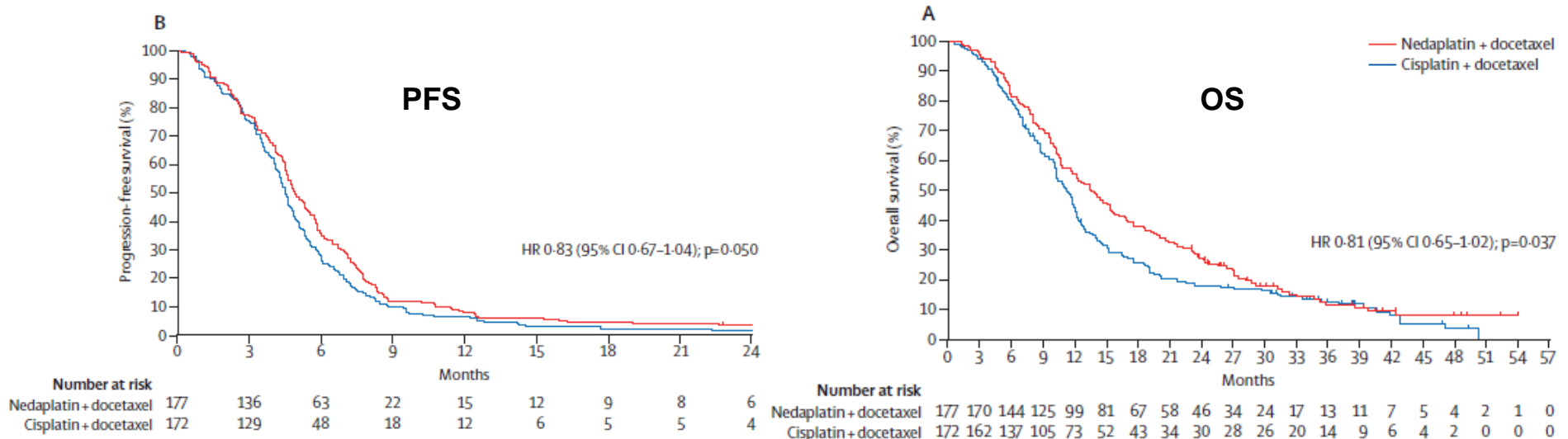
CI, confidence interval; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ORR, objective response rate;

OS, overall survival; RRR, response rate ratio

1. Socinski M et al. J Clin Oncol 2012;30:2055–62; 2. Clinicaltrials.gov

# Nedaplatin-Docetaxel vs Cisplatin-Docetaxel in Squamous Cell Carcinoma

Nedaplatin: derived from cisplatin, designed for reducing toxicity (GI, nephrotoxicity, no need for hydration)



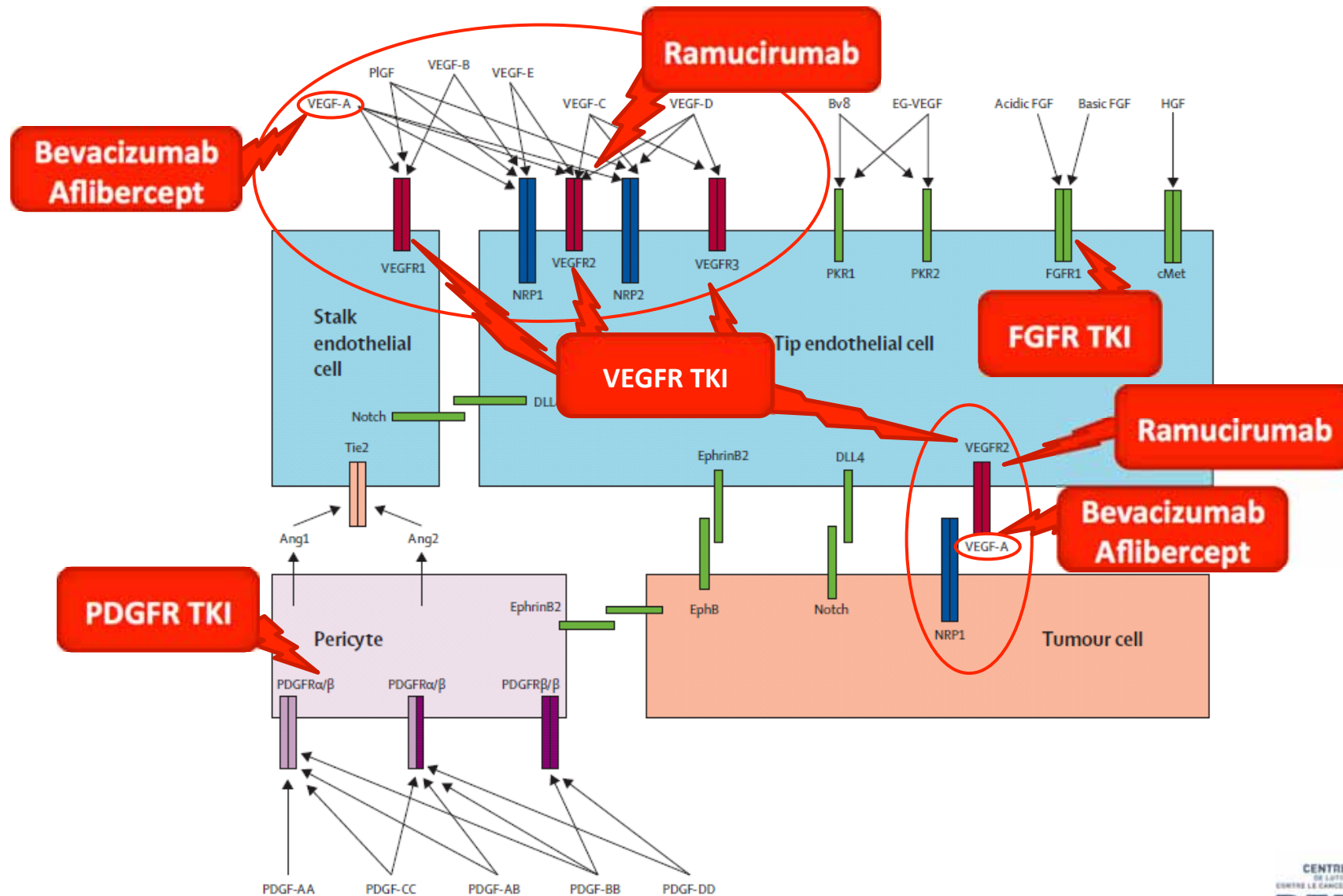
Adverse events with frequency >10%	Nedaplatin plus docetaxel (n=177)				Cisplatin plus docetaxel (n=175)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Leucopenia	70 (40%)	84 (48%)	14 (8%)	0	86 (49%)	64 (37%)	13 (7%)	0
Neutropenia	24 (14%)	48 (27%)	98 (55%)	0	41 (23%)	58 (33%)	65 (37%)	0
Anaemia	111 (63%)	18 (10%)	2 (1%)	0	123 (70%)	26 (15%)	1 (1%)	0
Thrombocytopenia	59 (33%)	15 (9%)	1 (1%)	0	26 (15%)	0 (0%)	0	0
Febrile neutropenia	0	22 (12%)	1 (1%)	1 (1%)	0	26 (15%)	1 (1%)	0
Infection	19 (11%)	29 (16%)	0	2 (1%)	20 (11%)	26 (15%)	1 (1%)	1 (1%)
Nausea	119 (67%)	7 (4%)	0	0	113 (65%)	25 (14%)	0	0
Vomiting	45 (25%)	5 (3%)	0	0	55 (31%)	6 (3%)	0	0



# *Ciblage de l'angiogenèse*

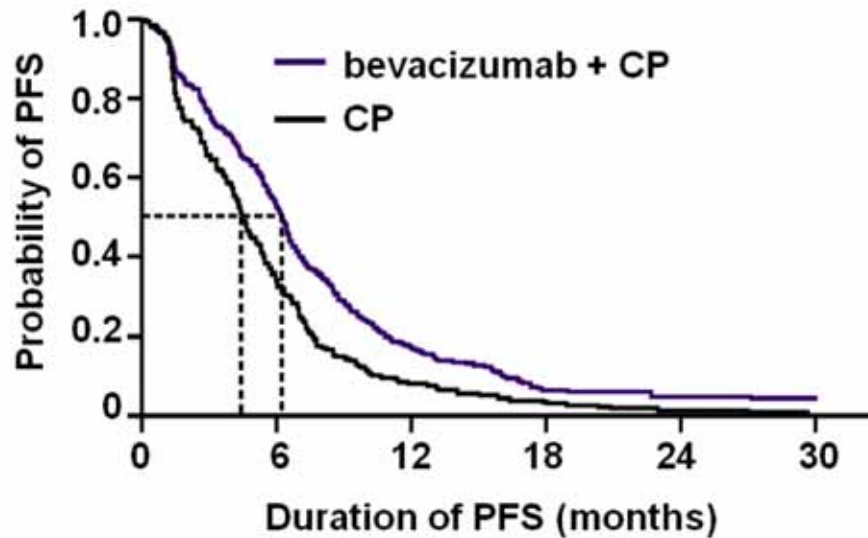


# Ligands pro-angiogéniques et leurs récepteurs



# Bevacizumab : bénéfique sur la PFS dans les deux études de phase III

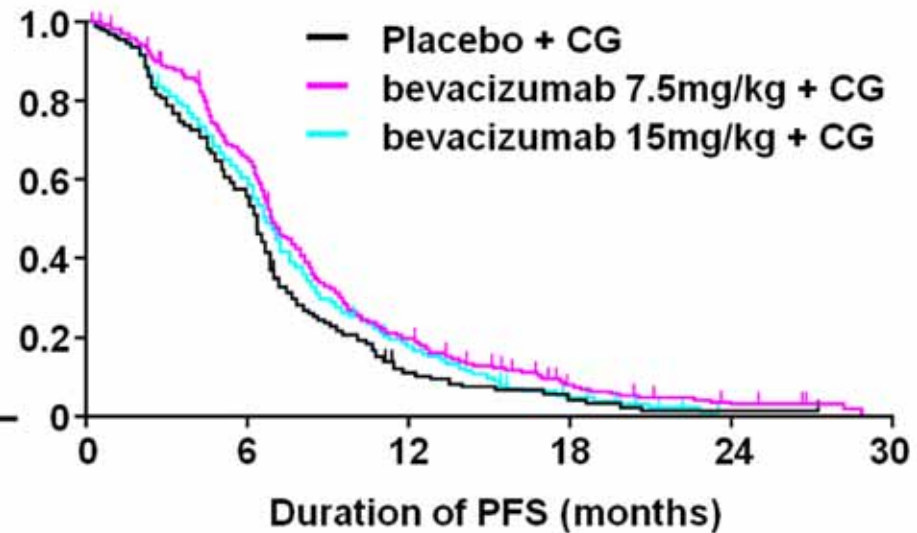
**PFS in E4599<sup>1</sup>**



**PFS bevacizumab  
15mg/kg**

**HR = 0.66  
p < 0.001**

**PFS in AVAiL<sup>2</sup>**



**PFS bevacizumab  
7.5mg/kg**

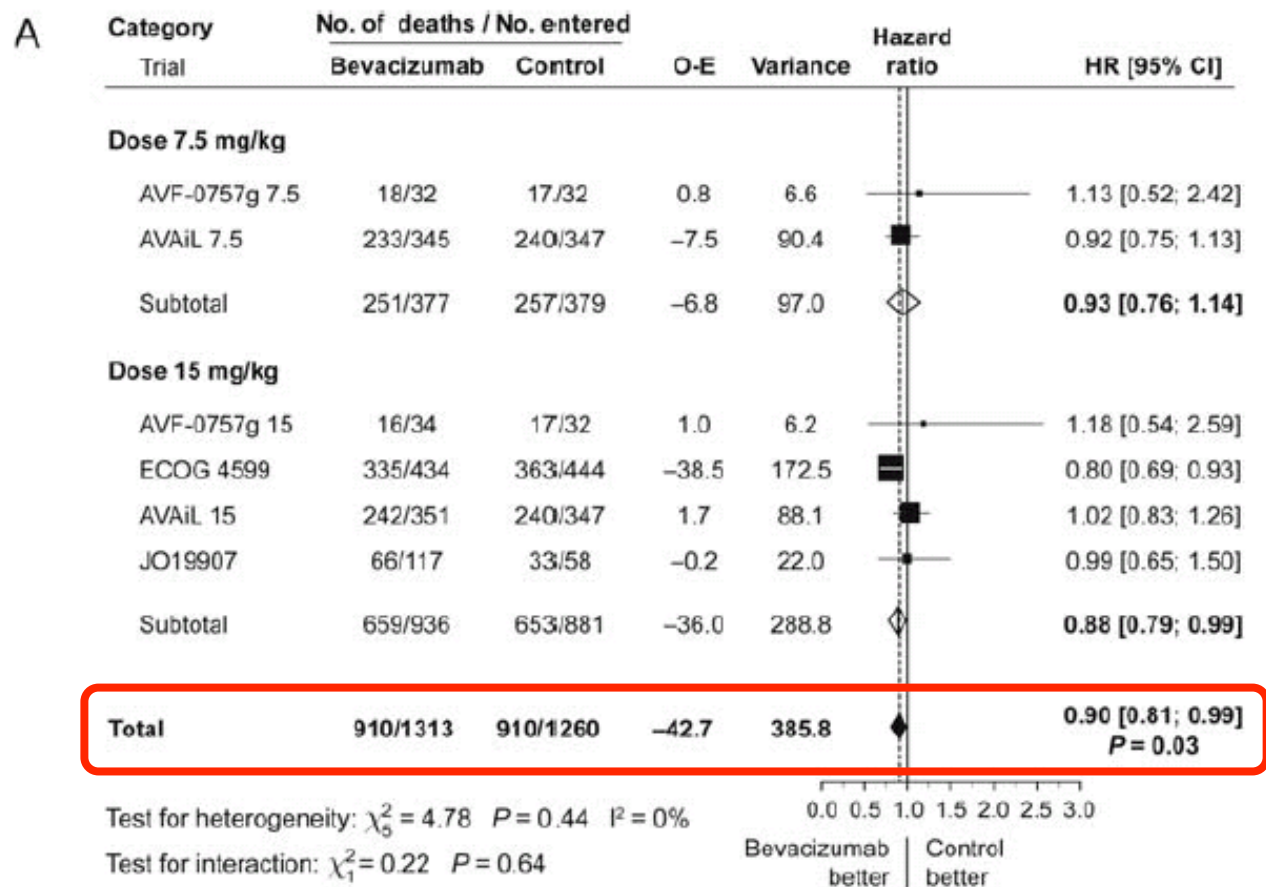
**HR = 0.75  
p = 0.0003**

**PFS bevacizumab  
15mg/kg**

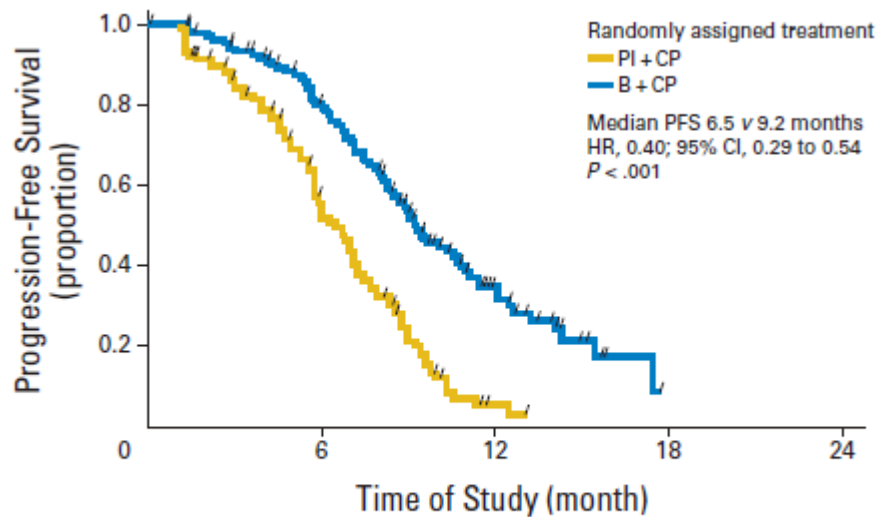
**HR = 0.85  
p = 0.0456**

<sup>1</sup>Sandler, NEJM 2006; <sup>2</sup>Manegold, ESMO 2008

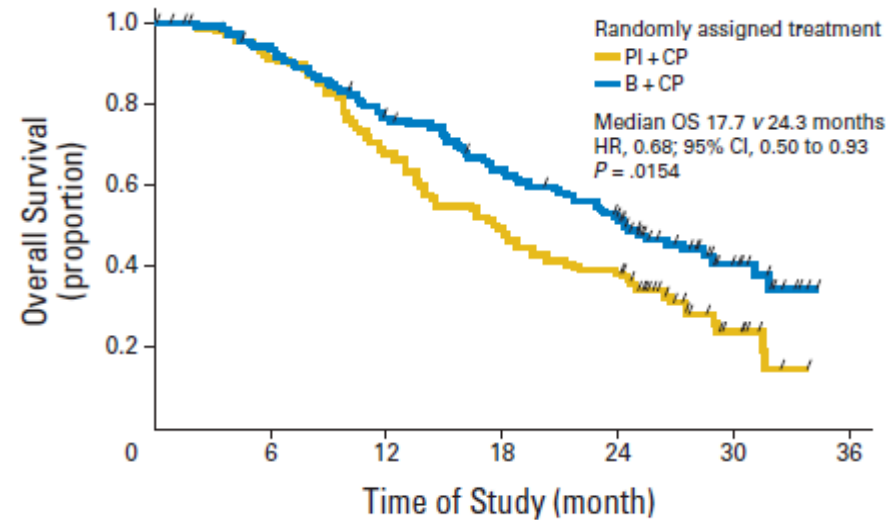
# Bevacizumab et survie



# Essai "BEYOND" Carboplatine-paclitaxel-bevacizumab vs carboplatine-paclitaxel-placebo (Chine)

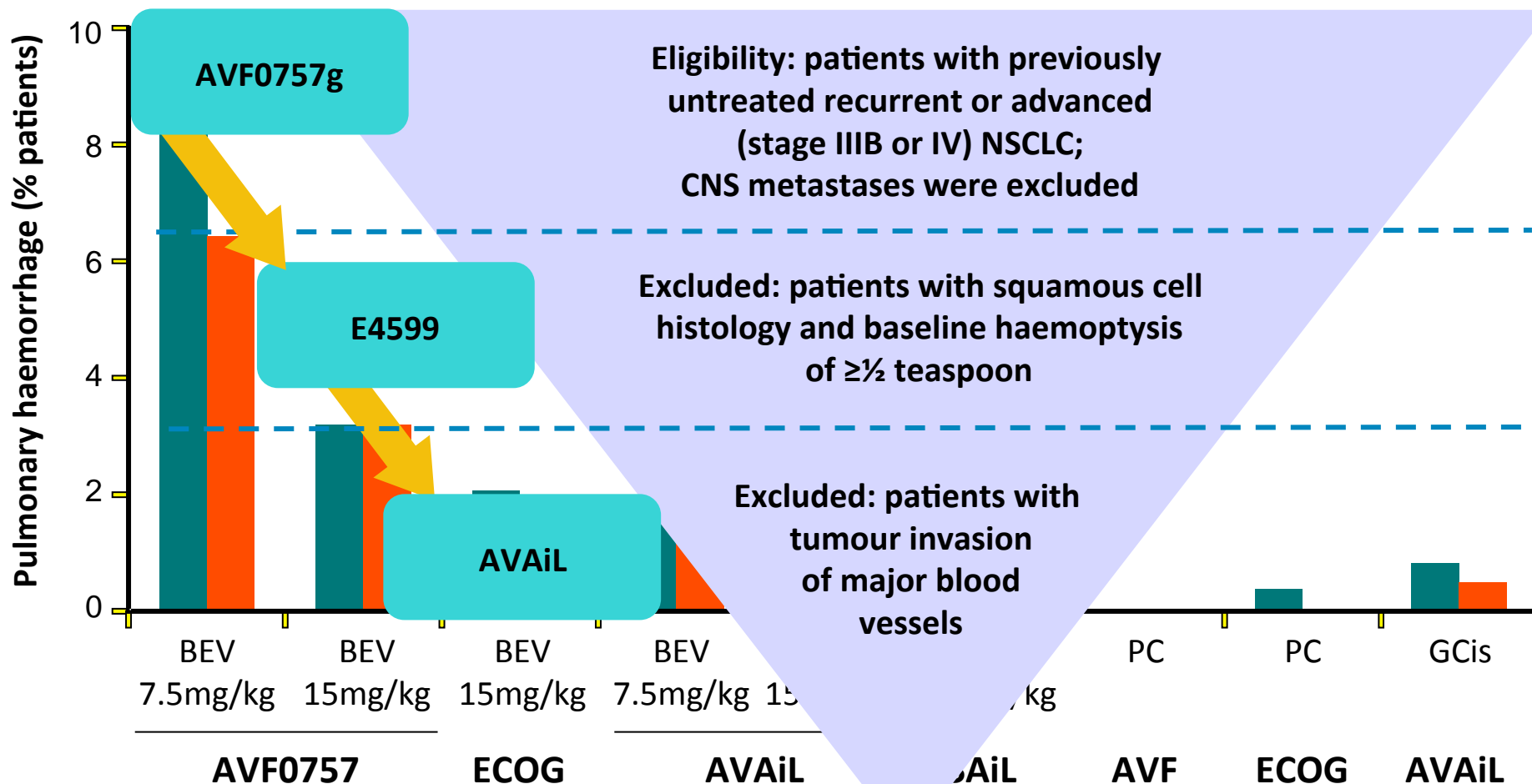


No. at risk	0	6	12	18	24
PI + CP	138	63	2	0	0
B + CP	138	95	22	0	0



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
PI + CP	138	122	89	64	50	9	0
B + CP	138	128	102	83	64	18	0

# Patient Selection Reduces the Risk of Pulmonary Haemorrhage



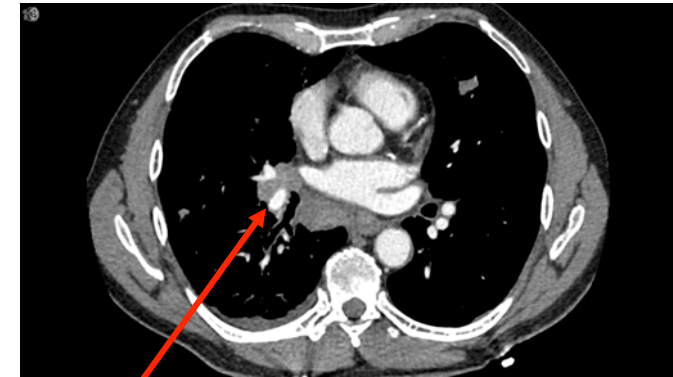
BEV = bevacizumab; CNS = central nervous system

Johnson DH, et al. J Clin Oncol 2004;22:2184–91; Sandler A, et al. N Engl J Med 2006;355:2542–50; Reck M, et al. J Clin Oncol 2009;27:1227–34; Crinò L, et al. Lancet Oncol 2010;11:733–40.

# Bevacizumab et CBNPC avancés

## Les zones d'imprécision

- **Evaluation individuelle du rapport bénéfice-risque**
  - imprécision sur la dose optimale (7.5 ou 15 mg/kg ?)
  - imprécision sur les critères radiologiques d'éligibilité/risque hémorragique
  - évaluation difficile du rapport bénéfice-risque chez le patient âgé
  - rôle de la maintenance
  - utilisation en cas de comorbidités, notamment vasculaires
  - absence de biomarqueur ou de marqueur clinique prédictif d'efficacité

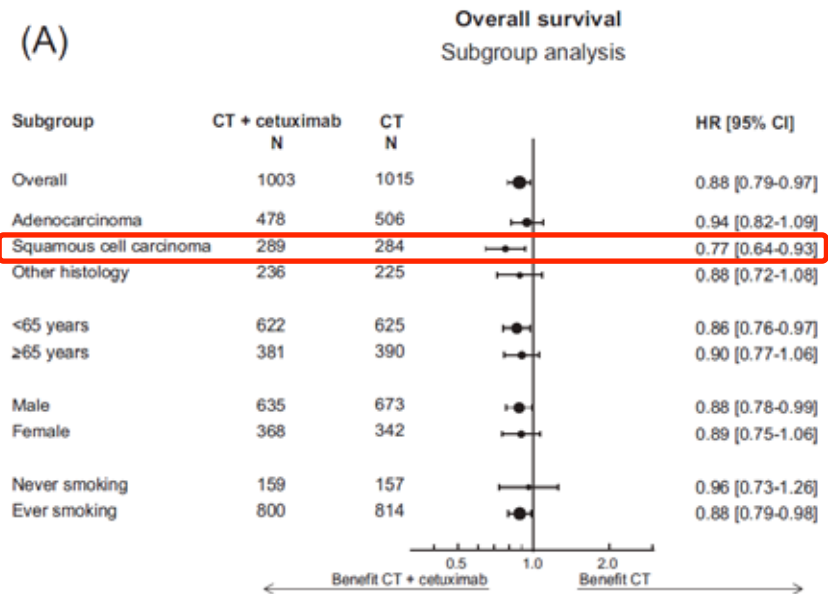
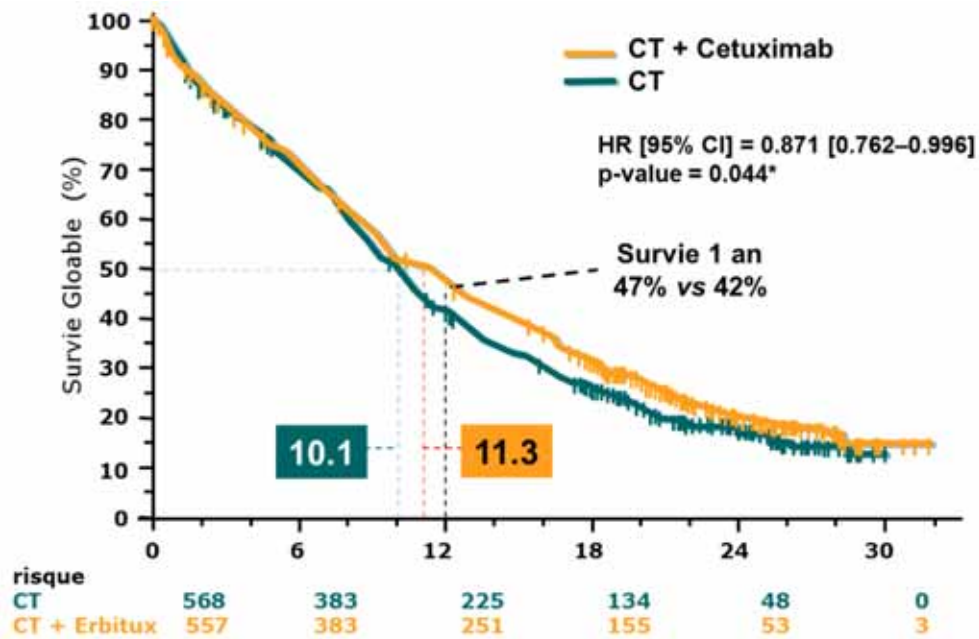




# *Ciblage de l'EGFR*



# Addition du cetuximab à la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

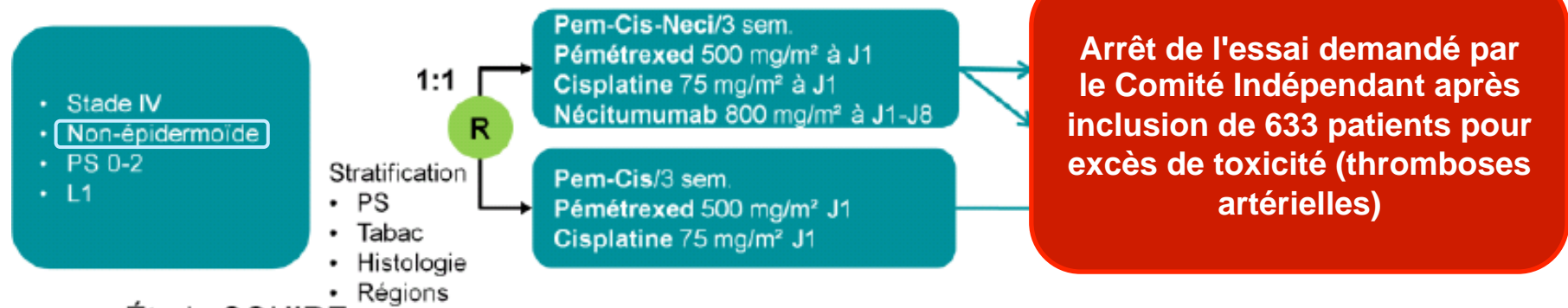


# Ciblage de l'EGFR : suite ...

## ■ Necitumumab : Anticorps de type IgG1 anti-EGFR recombinant humain

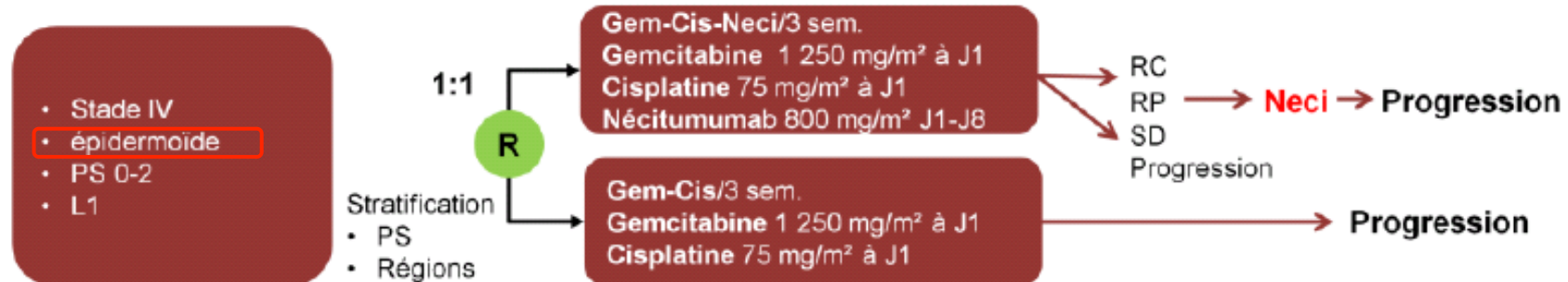
### • Étude INSPIRE :

- 947 patients, objectifs : SG, HR = 0,8, puissance de 80 %



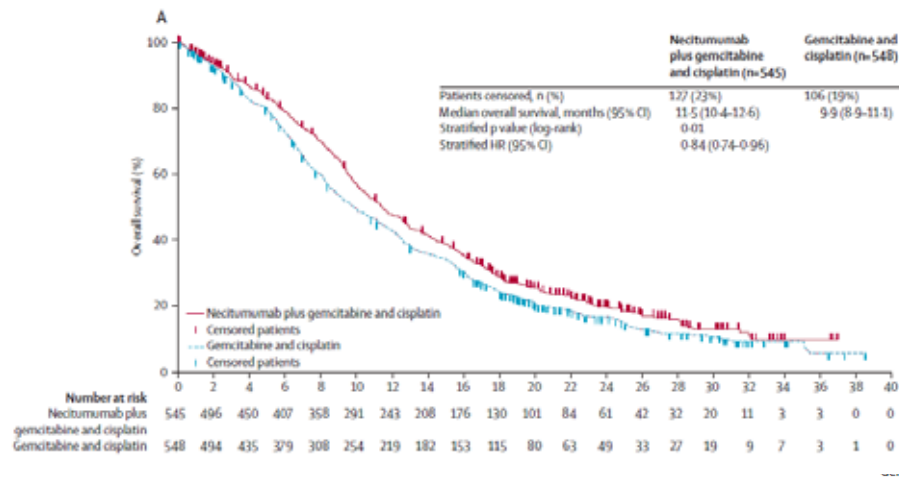
### • Étude SQUIRE

- 1 080 patients, objectifs : SG, HR = 0,8 puissance de 80 %

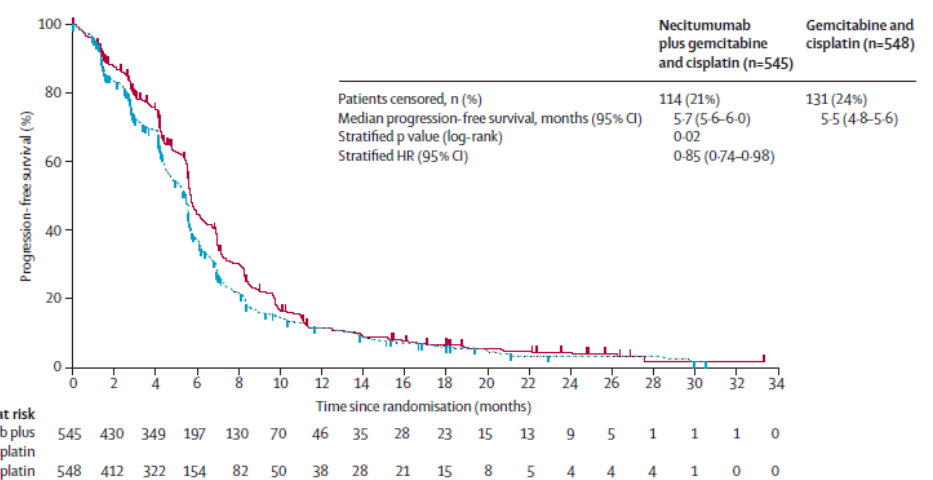


# Necitumumab dans les cancers épidermoïdes

## Essai Squire



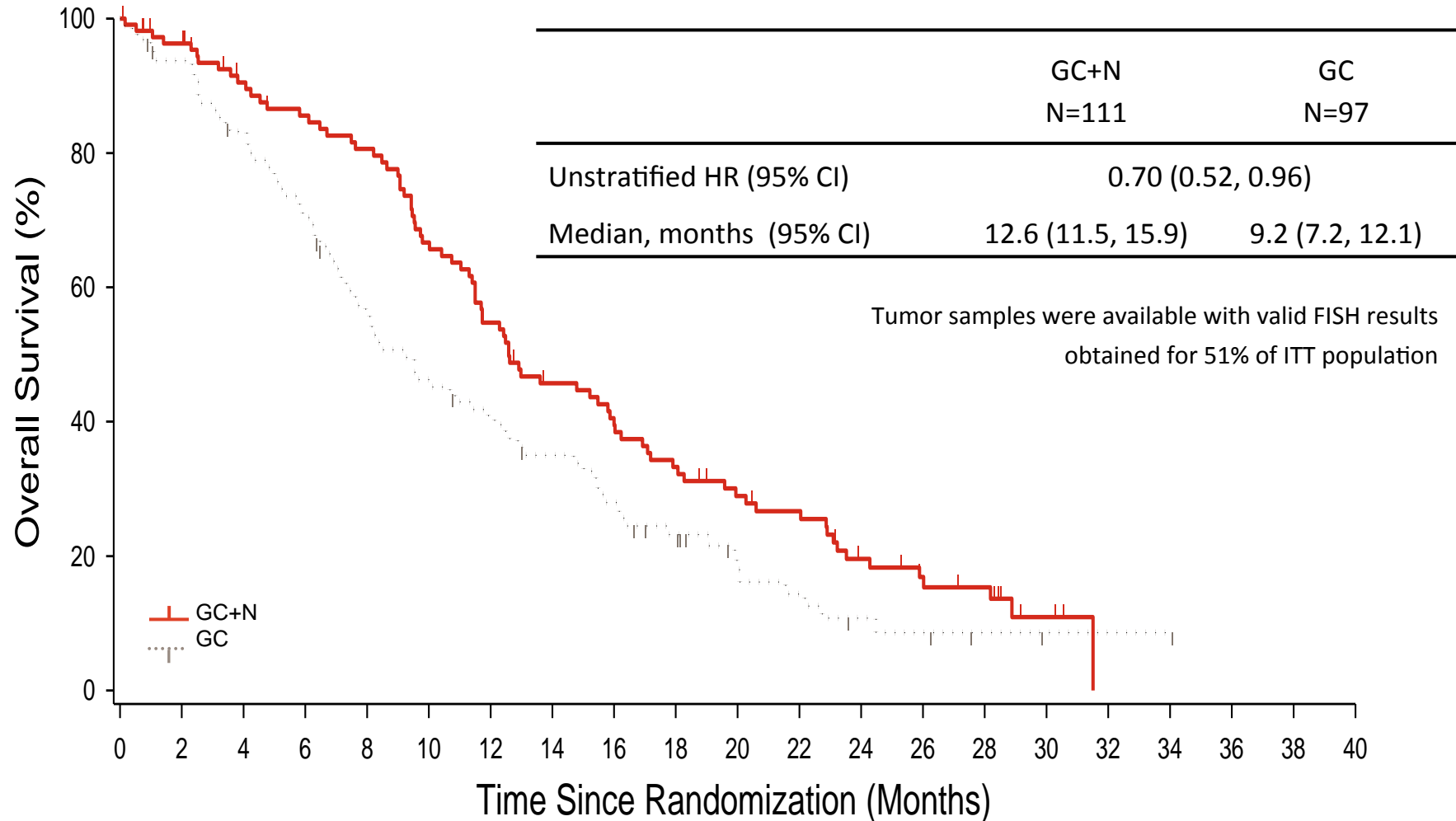
**OS**



**PFS**

Expression de l'EGFR par le H-score (IHC) non prédictive

# Overall Survival in EGFR FISH Positive\* Patients



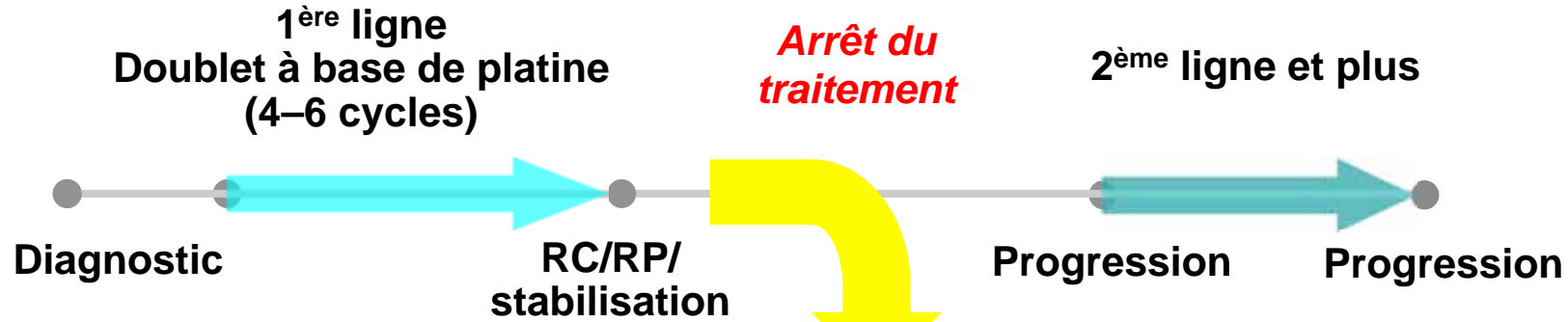
\*Based on Colorado Classification (Hirsch F, et al. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3351-3357)



# IV

## *La stratégie de maintenance*

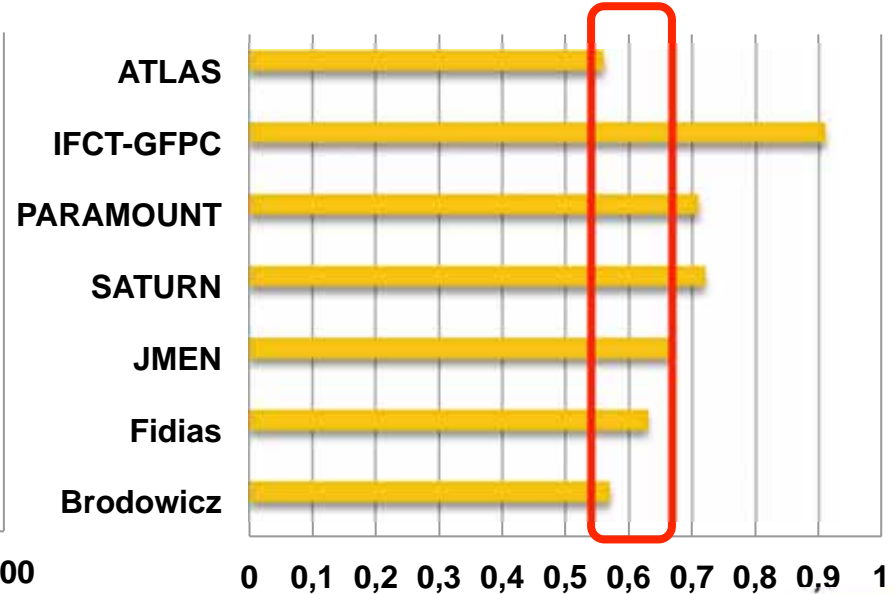
# Stratégie du "Stop and Go" ou "Watch and Wait"



Médiane PFS des bras "contrôle" des essais de maintenance



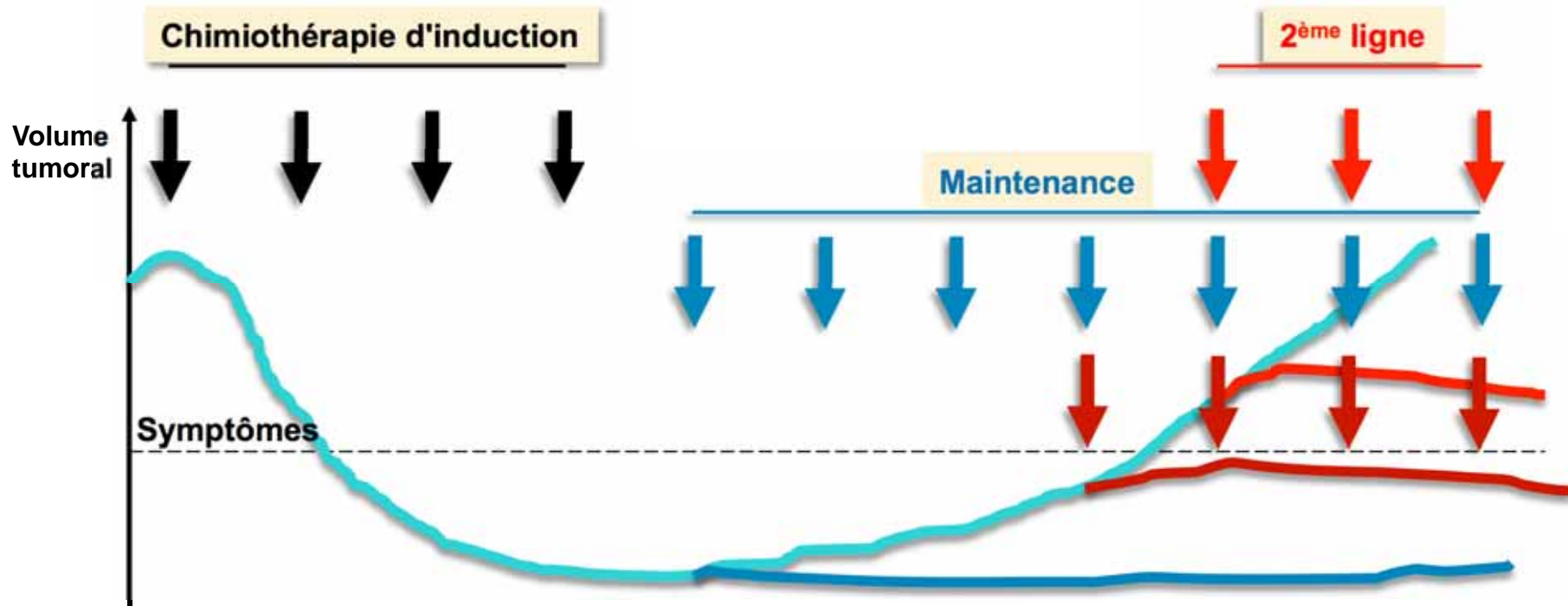
Proportion des patients ayant accès à une seconde ligne



Brodowicz, Lung Cancer 2006; Fidias, JCO 2009; Ciuleanu, Lancet 2009; Paz-Ares, Lancet Oncol 2012 et JCO 2013; Cappuzzo, Lancet Oncol 2010; Johnson, JCO 2013; Pérol, JCO 2012

# La stratégie de maintenance

## Voie d'optimisation de la 1<sup>ère</sup> ligne



Objectifs : optimiser le bénéfice de la 1<sup>ère</sup> ligne

- augmenter la durée du contrôle de la maladie et des symptômes
- sans toxicité rédhibitoire, ni altération de la qualité de vie
- augmenter la survie



# Traitement de maintenance

## Deux concepts très différents

### Switch



#### Avantages

Tous les patients reçoivent un traitement supplémentaires  
Contourner une résistance émergente (patients stables)

#### Inconvénients

Perte d'une option en seconde ligne  
Efficacité et toxicité inconnues

### Continuation



#### Avantages

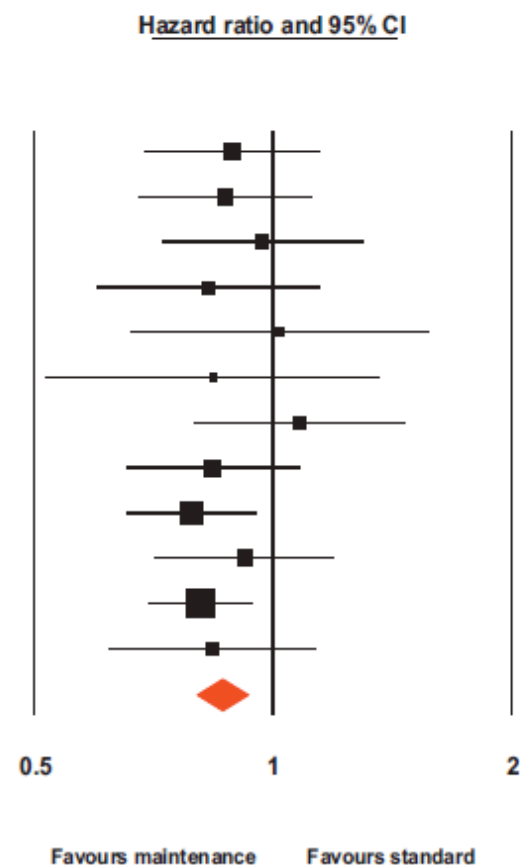
Optimisation de l'emploi d'un traitement efficace  
Prolonger suffisamment la SSP pour impacter la survie  
Garde en réserve les autres options en cas de progression

#### Inconvénients

Toxicité cumulative  
Poursuite du même traitement chez les patients stables

# Stratégie de maintenance et survie

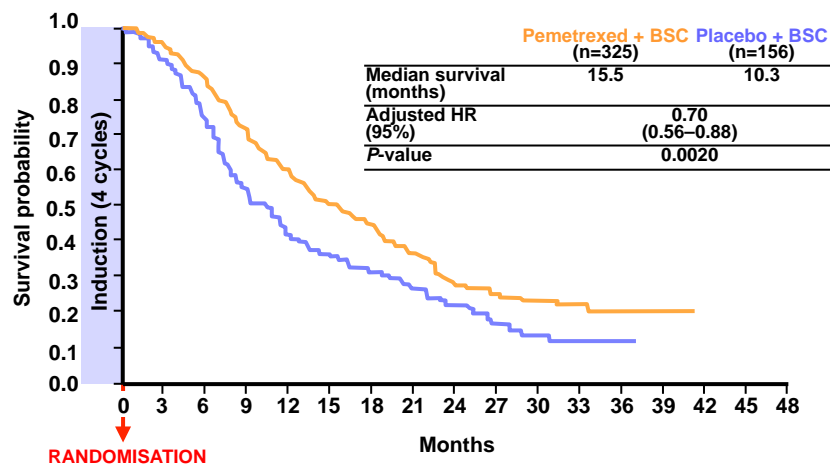
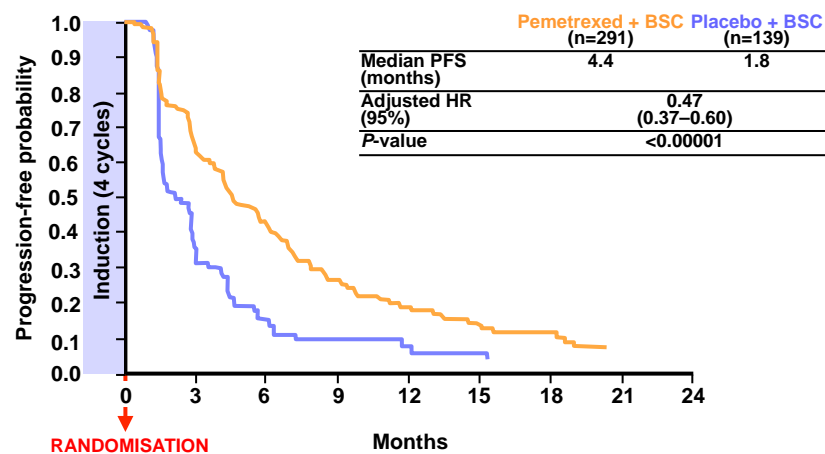
Study name	Maintenance Therapy			Standard Therapy	
	Hazard ratio	Lower limit	Upper limit		
Perol-1 2010	0.890	0.689	1.149	154	155
Perol-2 2010	0.870	0.675	1.122	155	155
Belani 2010	0.970	0.722	1.303	128	127
Gaafar 2010	0.830	0.600	1.149	86	87
Belani 2003	1.020	0.661	1.573	65	65
Brodowicz 2006	0.840	0.516	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		



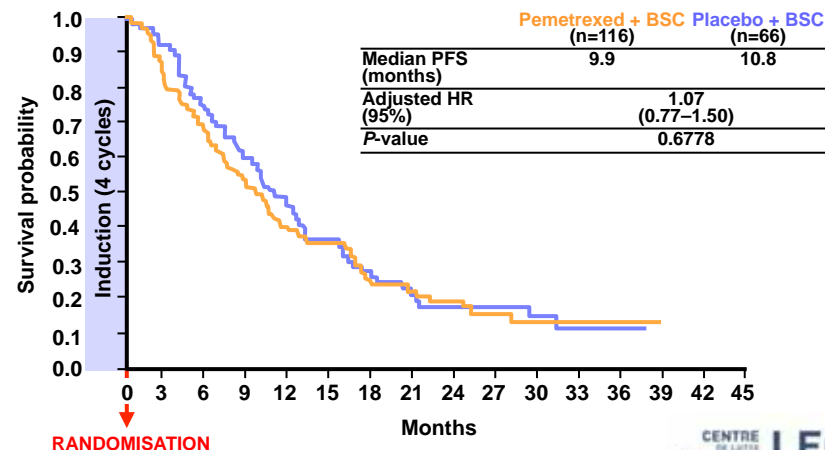
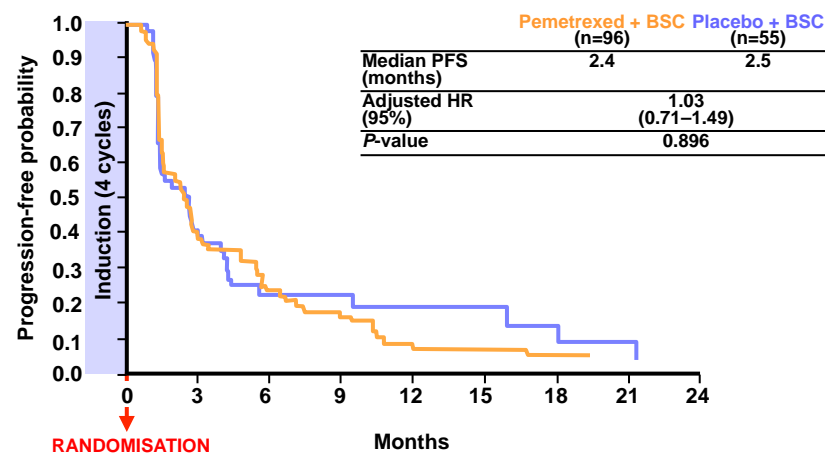
Overall survival: HR 0.86 ( CI 0.80 0.92) ; P Value 0.0003

# JMEN: Pemetrexed en Switch Maintenance SSP et survie en fonction de l'histologie

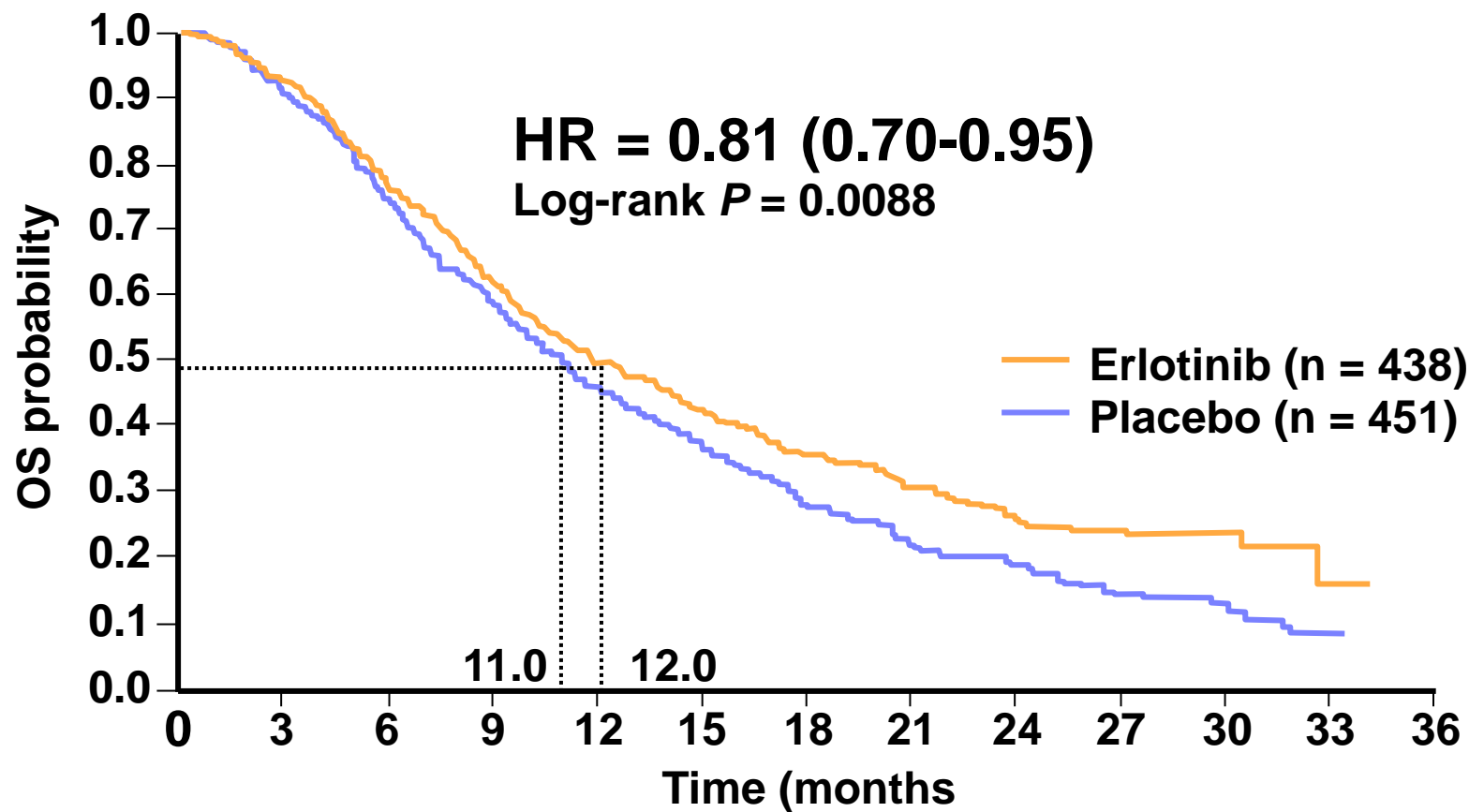
## Non-squamous (n=481)



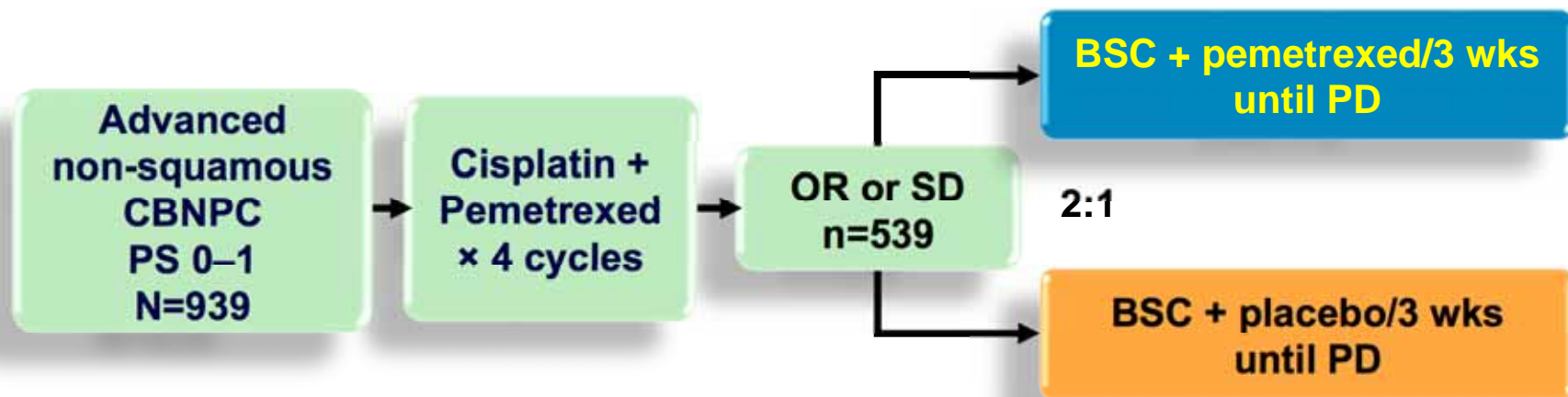
## Squamous (n=182)



# SATURN: Overall Survival



# PARAMOUNT: Pemetrexed 'Continuation' Maintenance Trial



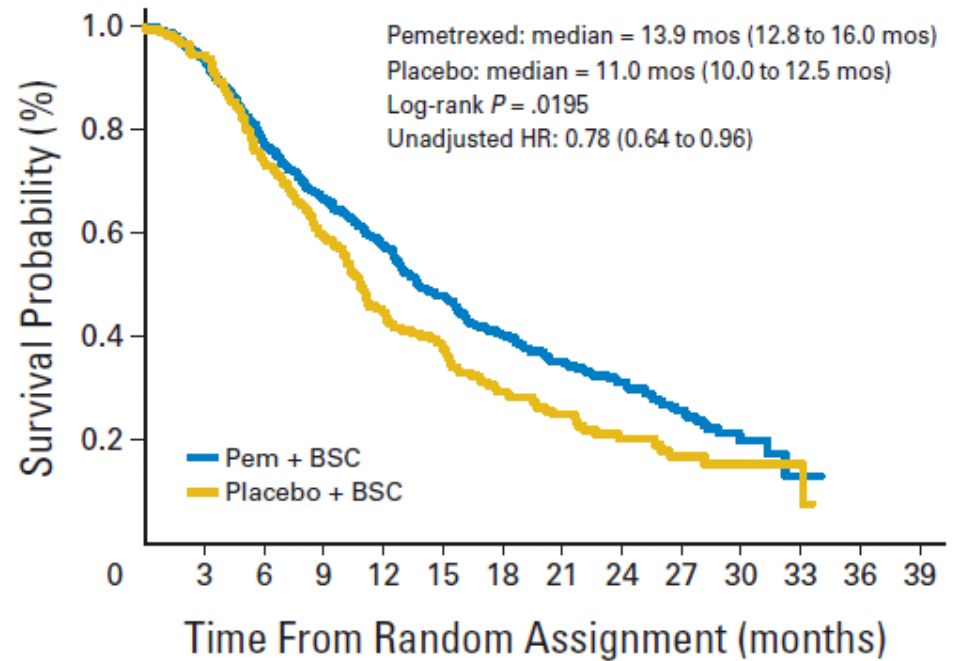
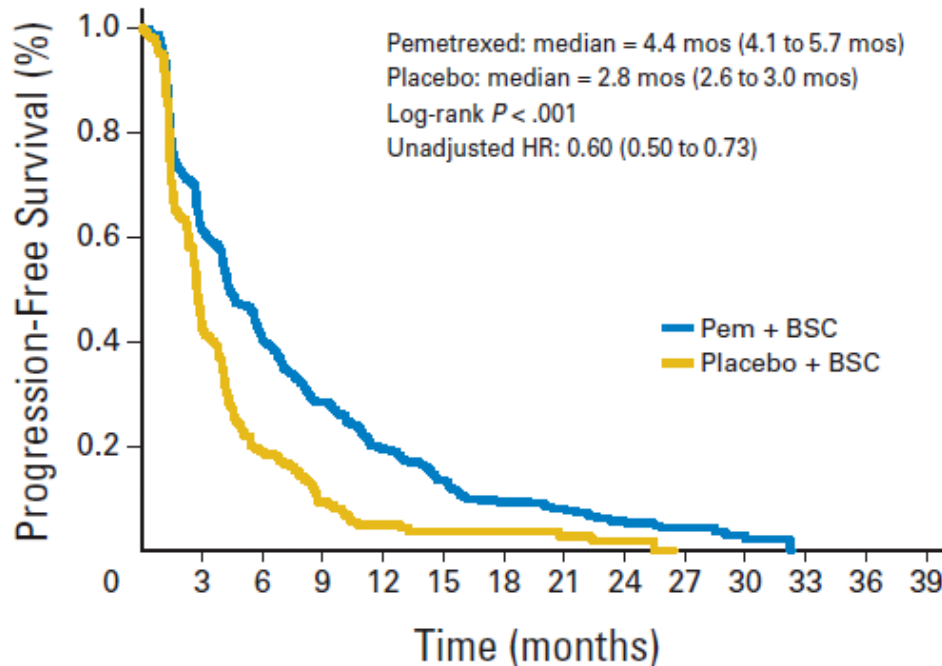
Primary endpoint: PFS

Powered (93%) to detect an OS benefit (HR 0.70 with  $\alpha=0.0499$ )

Randomization stratified by PS, stage, response to induction chemotherapy

B12 + folic acid supplementation and dexamethasone in both arms

# Paramount: SSP (revue indépendante) et survie (depuis la randomisation)

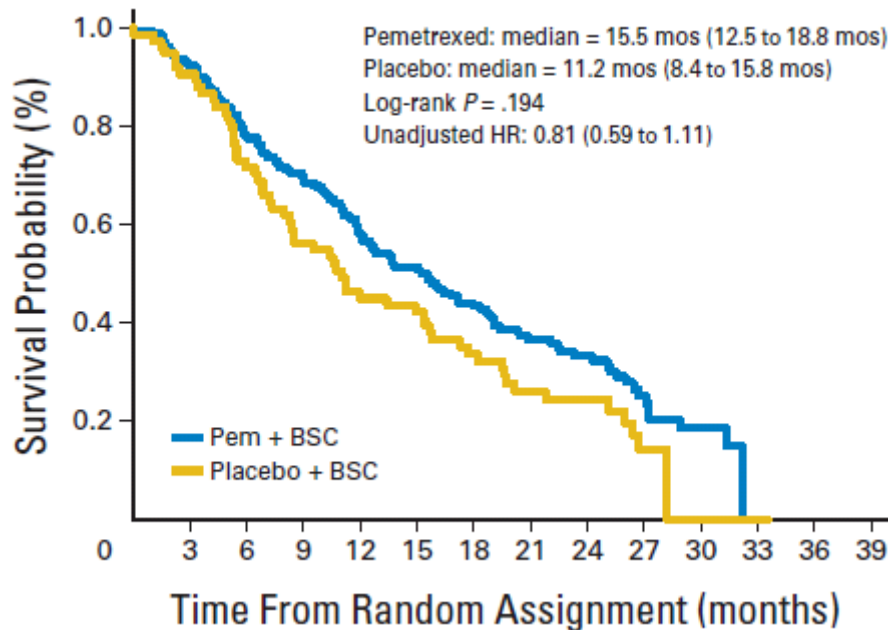


	Pemetrexed	Placebo
OS Median (mo)	13.9	11.0
Censoring (%)	28.7	21.7
Survival Rate (%) (95% CI)		
1-year	58	45
2-year	32	21

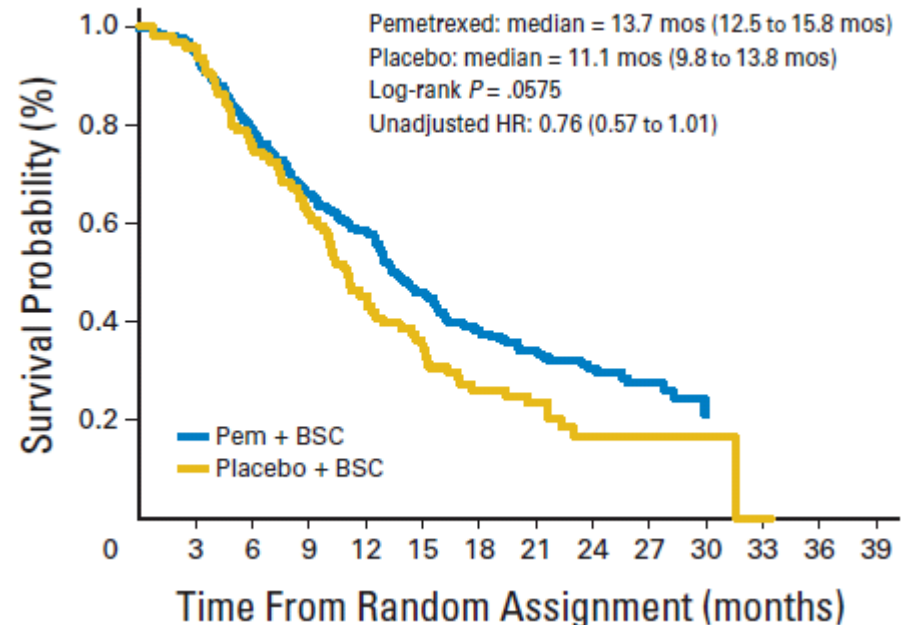
# Impact du PS sur le bénéfice de survie pour les traitements de maintenance

Etude	HR OS (maintenance vs obs./placebo)			Interaction
	PS = 0	PS = 1	PS ≥ 2	
<b>Continuation</b>				
Gemcitabine (Brodowicz)	0.80		2.10	NR
Gemcitabine (IFCT-GFPC)	0.65	0.97	2.10	NR
Pemetrexed (Paramount)	0.72	0.83	-	NR
<b>Switch</b>				
Pemetrexed (JMEN)	0.68	0.86	-	NR
Erlotinib (Saturn)	0.59	0.77	-	NR
Erlotinib (IFCT-GFPC)	0.63	0.96	1.41	NR
Gefitinib (EORTC)	0.80		1.25	NR

# Paramount : bénéfice de survie en fonction de la réponse à la CT d'induction



Réponse objective



Stabilisation



# Options de maintenance en fonction de l'histologie et de la réponse à la CT d'induction

Non-épidermoïde		Epidermoïde	
Réponse	Stabilisation	Réponse	Stabilisation
	Erlotinib (switch)		Erlotinib (switch)
Pemetrexed (switch and continuation)			
Bevacizumab (continuation)			
Bevacizumab + pemetrexed ? (continuation)			
Gemcitabine		Gemcitabine	

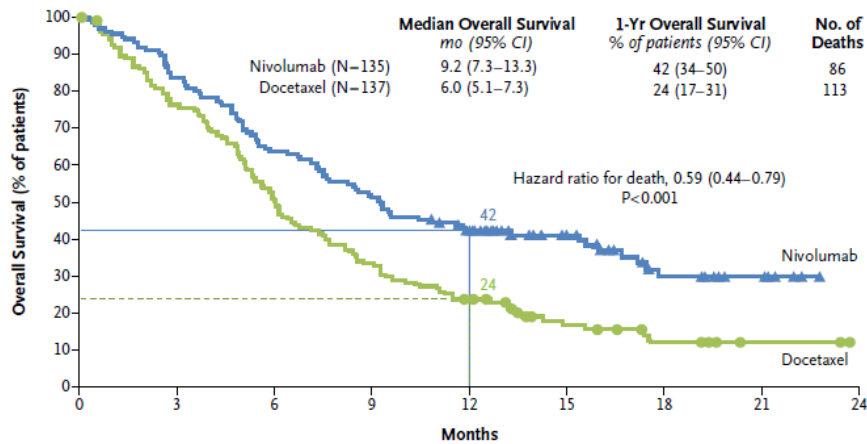


VI

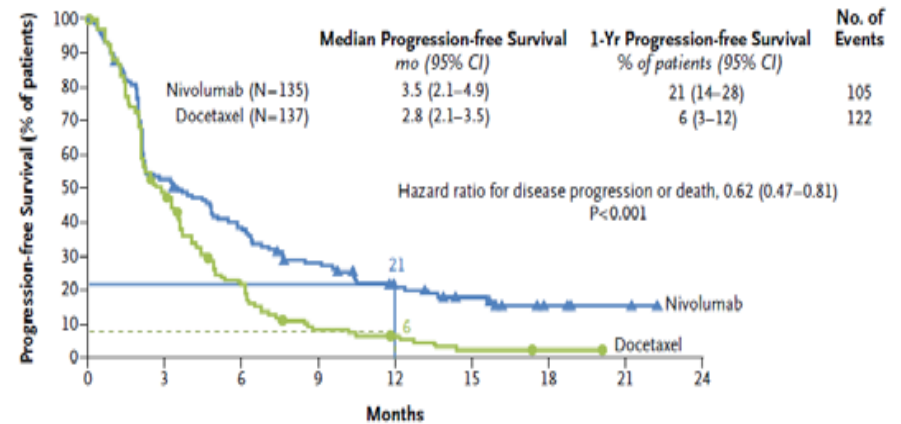
*Perspectives liées  
à l'immunothérapie*

# Nivolumab Phase III Trial Checkmate 017 in 2<sup>nd</sup> Line of SqCC

	Nivolumab (n = 135)	Docétaxel (n = 137)
Median age (years)	62	64
Male (%)	82	71
ECOG PS 0/1 (%)	20/79	27/73
Brain metastases (%)	7	6



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	68	48	33	21	15	6	2	0
Docetaxel	137	62	26	9	6	2	1	0	0

# Phase III CheckMate 057 : nivolumab vs docétaxel en 2<sup>ème</sup> ligne dans les cancers non épidermoïdes

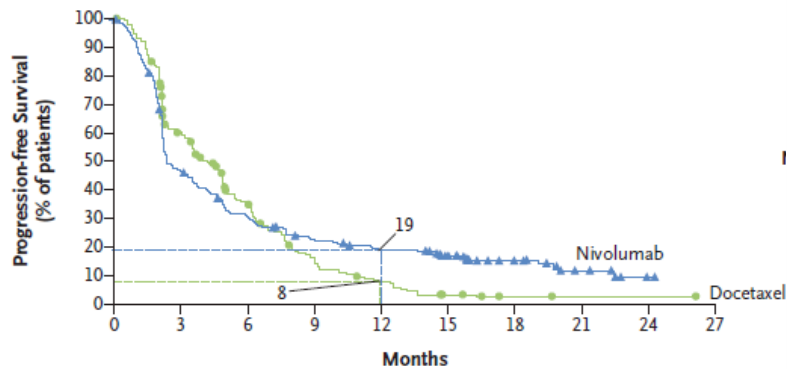
## Survie sans progression

	Nivolumab (n = 292)	Docétaxel (n = 290)
<b>Médiane (mois)</b>	2,3	4,2
HR = 0,92 ; IC <sub>95</sub> : 0,77-1,11 ; p = 0,3932		

## Survie globale

	Nivolumab (n = 292)	Docétaxel (n = 290)
<b>Médiane (mois)</b>	12,2	9,4
HR = 0,72 ; IC <sub>95</sub> : 0,60-0,88 ; p < 0,001		

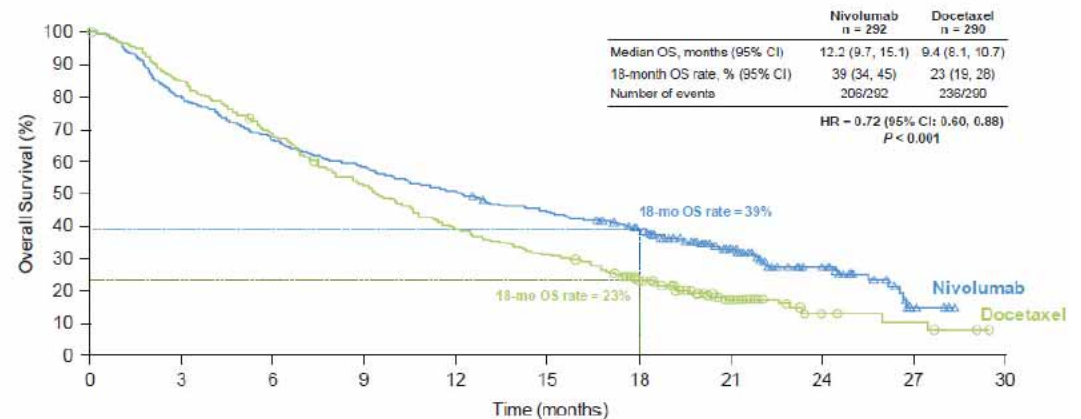
II Progression-free Survival



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
Docetaxel	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

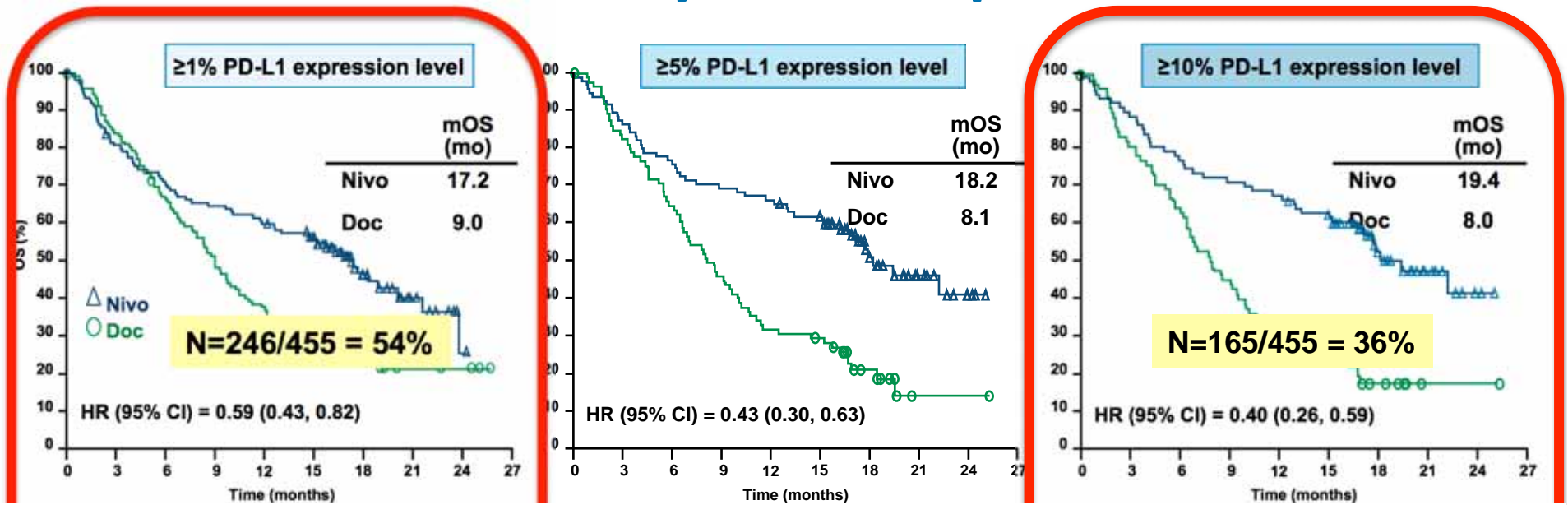
I



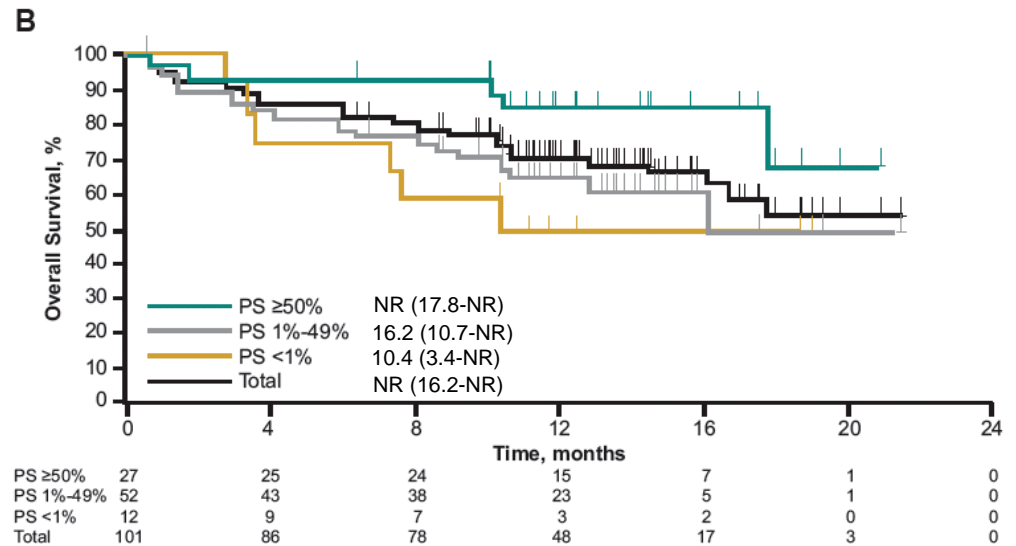
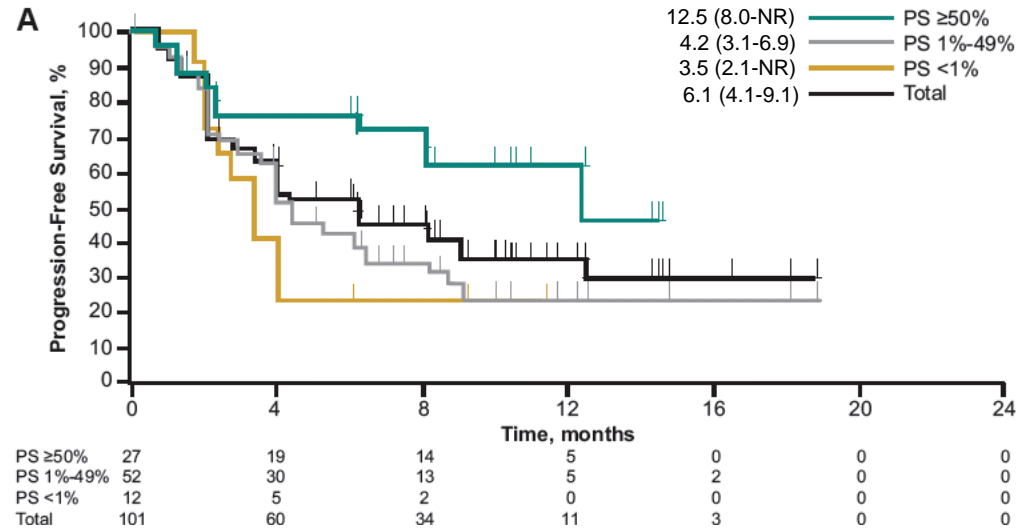
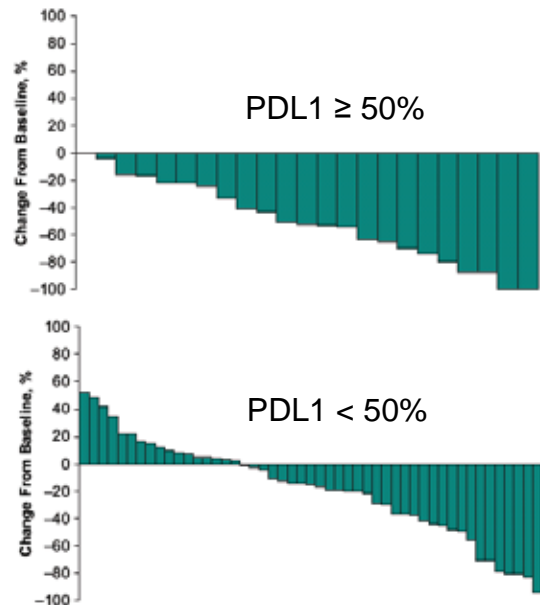
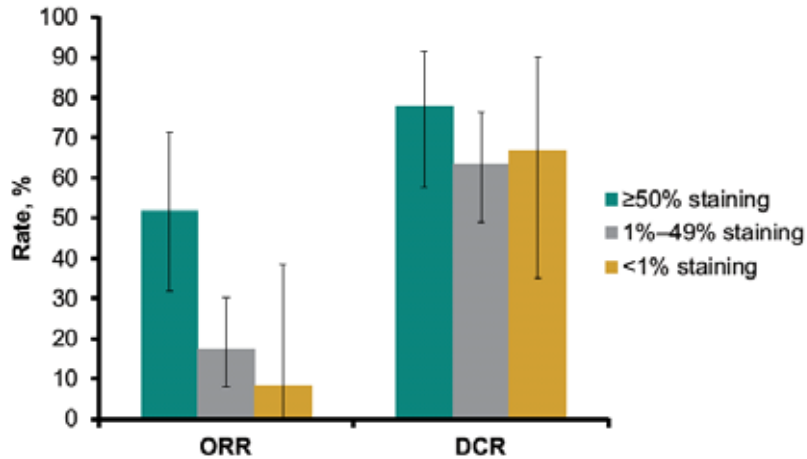
Number of patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	233	195	171	148	128	107	55	27	4
Docetaxel	290	244	194	150	111	89	61	23	6	4

# Checkmate 057: OS by PD-L1 Expression



# Pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne (Keynote 001)



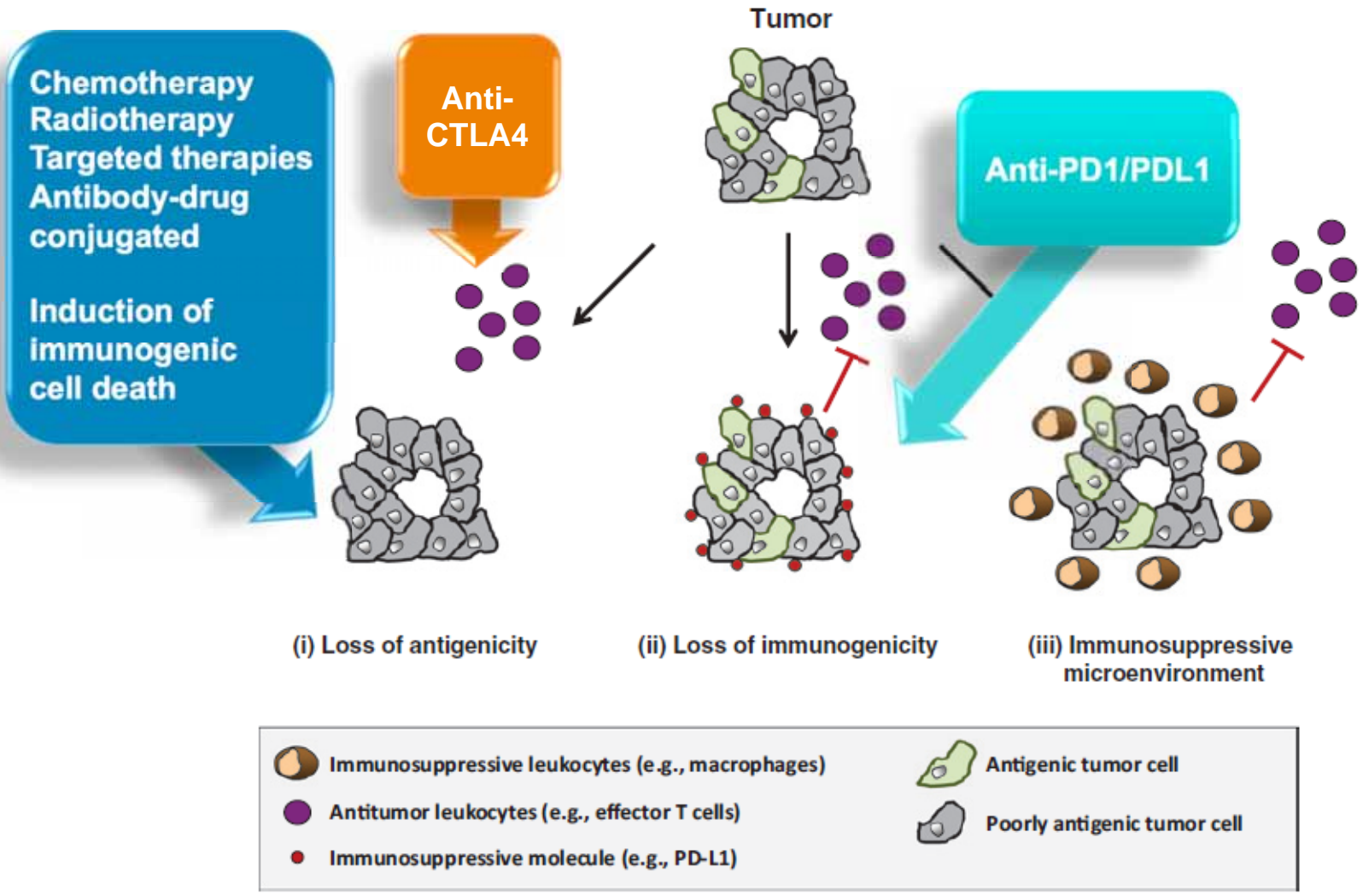
# Développement en monothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

## Essais de phase III

Agent	Etude	Indication	Comparateur	N	Endpoint
Nivolumab	CA209-026	CBNPC, PDL1 + ( $\geq 1\%$ )	Doublet platine	495	PFS PDL1 ( $\geq 5\%$ )
Pembrolizumab	024	CBNPC, PD-L1++ ( $\geq 50\%$ )	Doublet platine	300	PFS
Pembrolizumab	042	CBNPC, PD-L1++ ( $\geq 1\%$ )	Doublet platine	1240	OS
MPDL3280A	GO29431	Non-épidermoïdes, PDL1++/+++	CisP-pemetrexed	400	PFS
		Epidermoïdes, PDL1++/+++	CisP/Cb-gemcitabine	400	PFS



# Immune Escape Mechanisms

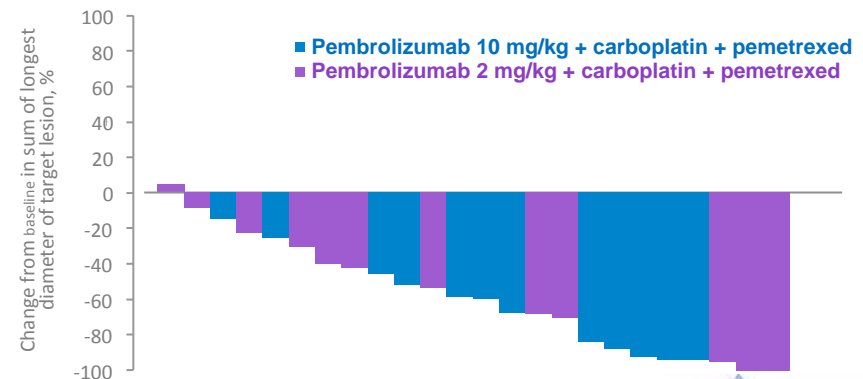
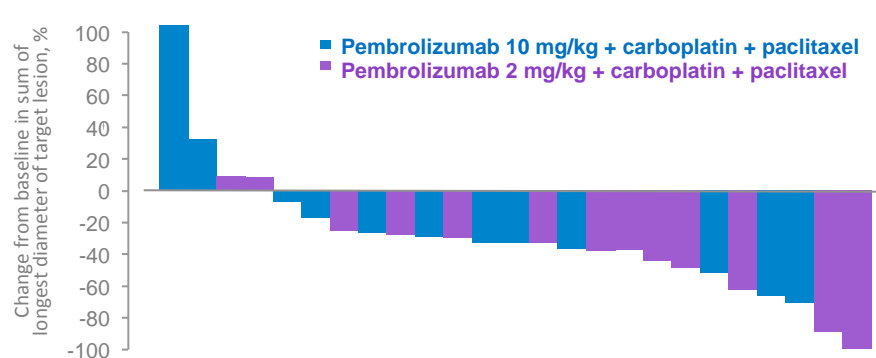




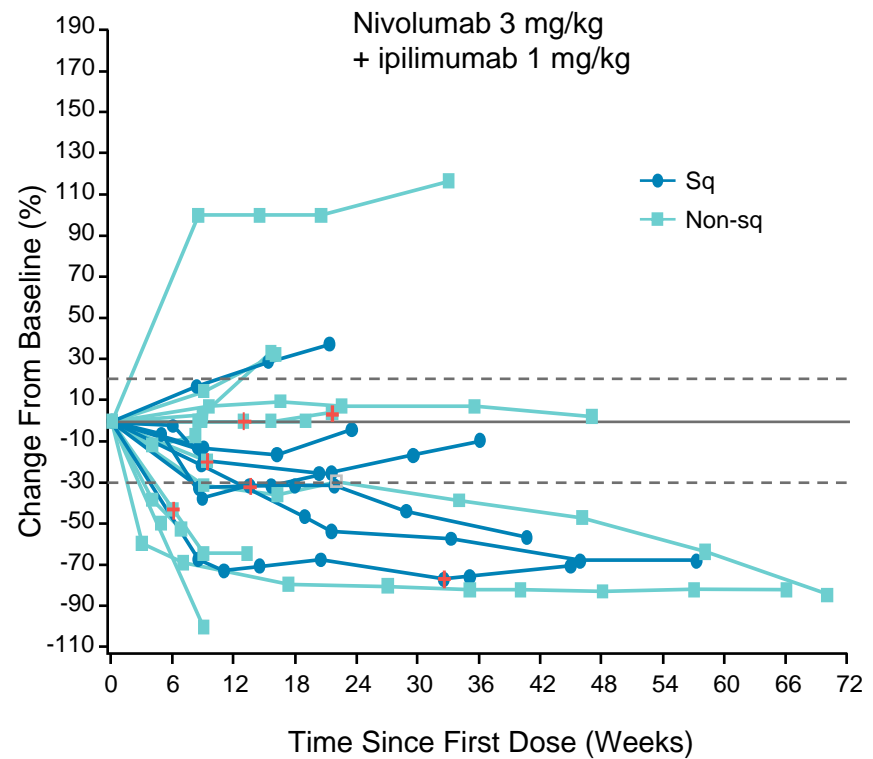
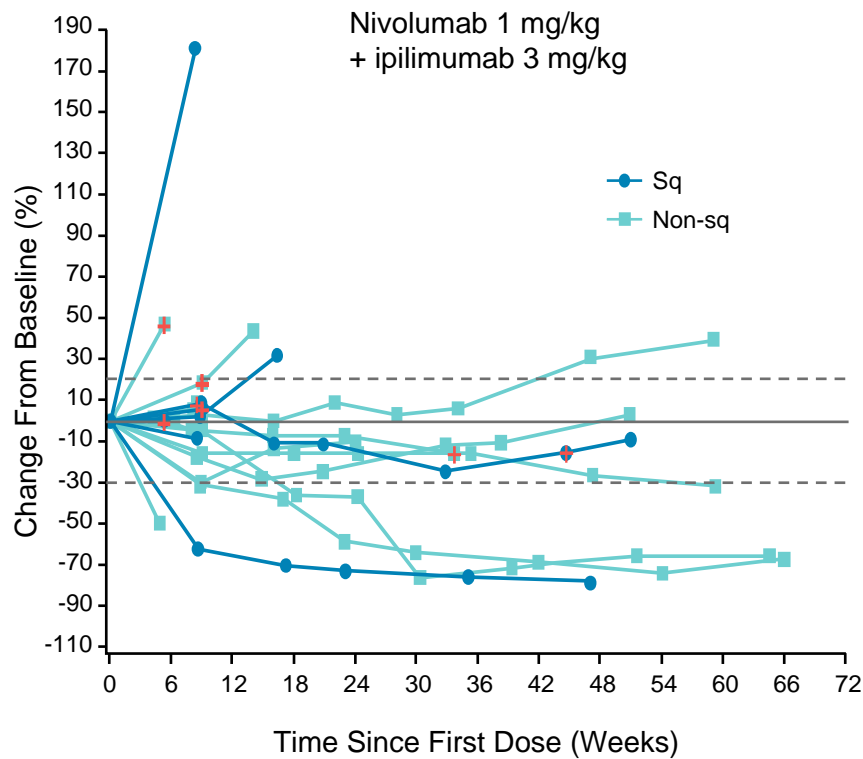
# Pembrolizumab + chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne

## Keynote 021

Characteristics	Pembro 10 mg/kg Q3W + Paclitaxel-Carboplatin n=12	Pembro 2 mg/kg Q3W + Paclitaxel-Carboplatin n=13	Pembro 10 mg/kg Q3W + Pemetrexed -Carboplatin n=12	Pembro 2 mg/kg Q3W + Pemetrexed-Carboplatin n=12
Age, median (range), y	62,0 (45-75)	66,0 (45-74)	62,0 (53-75)	59,5 (36-75)
Male, n (%)	4 (33)	8 (62)	6 (50)	6 (50)
<b>Histology, n (%)</b>				
Adenocarcinoma	8 (67)	5 (38)	10 (83)	9 (75)
Squamous	4 (33)	5 (38)	0 (0)	0 (0)
Not specified	0 (0)	3 (23)	2 (17)	3 (25)



# CA209-012 Study: Nivolumab Plus Ipilimumab



# Développement en 1<sup>ère</sup> ligne en combinaison

## Essais de phase III

Agent	Etude	Indication	Comparateur	N	Endpoint
Atezolizumab +CT	GO29436	Non-épidermoïdes	Cb-paclitaxel±béva	1200	PFS PFS PDL1+
	GO29437	Epidermoïdes	Cb-Nab-paclitaxel	1200	PFS PFS PDL1+
	GO29537	Non-épidermoïdes	Cb-Nab-paclitaxel	500	PFS PFS PDL1+
Durvalumab	MYSTIC	CBNPC, PDL1 + ou -	Doublet platine	675	PFS
Durvalumab + tremelimumab	MYSTIC	CBNPC, PDL1 + ou -	Doublet platine		PFS
Nivolumab	CA227	CBNPC, PDL1+ (≥1%)	Doublet platine	990	OS et PFS
Nivolumab + Ipilimumab	CA227	CBNPC, PDL1+ (≥1%)	Doublet platine		OS et PFS
Nivolumab + Ipilimumab	CA227	CBNPC, PDL1- (<1%)	Doublet platine	990	OS et PFS
Nivolumab + Ipilimumab puis nivolumab	CA227	CBNPC, PDL1- (<1%)	Doublet platine		OS et PFS

2015

		Carcinome non-épidermoïde				Carcinome épidermoïde		
		Recherche biomarqueurs						
Facteurs décisionnels	EGFR Mut+	ALK +	EGFR sauvage et ALK -					
	Tout PS	Tout PS	PS 0-1	PS 2 ou > 75 ans	PS 0-1	PS 2 ou > 75 ans		
	Co-morbidités Eligibilité bevacizumab						Co-morbidités	
Induction	Gefitinib Erlotinib Afatinib	Crizotinib	Doublet à base de platine ± bevacizumab		Doublet à base de carboplatine ou monothérapie ± bevacizumab		Doublet à base de platine sauf pemetrexed	Doublet à base de carboplatine ou monothérapie sauf pemetrexed
Maintenance	Gefitinib Erlotinib Afatinib	Crizotinib	Bevacizumab Pemetrexed Erlotinib si stabilité*		Bevacizumab si utilisé en induction		Erlotinib si stabilité*	

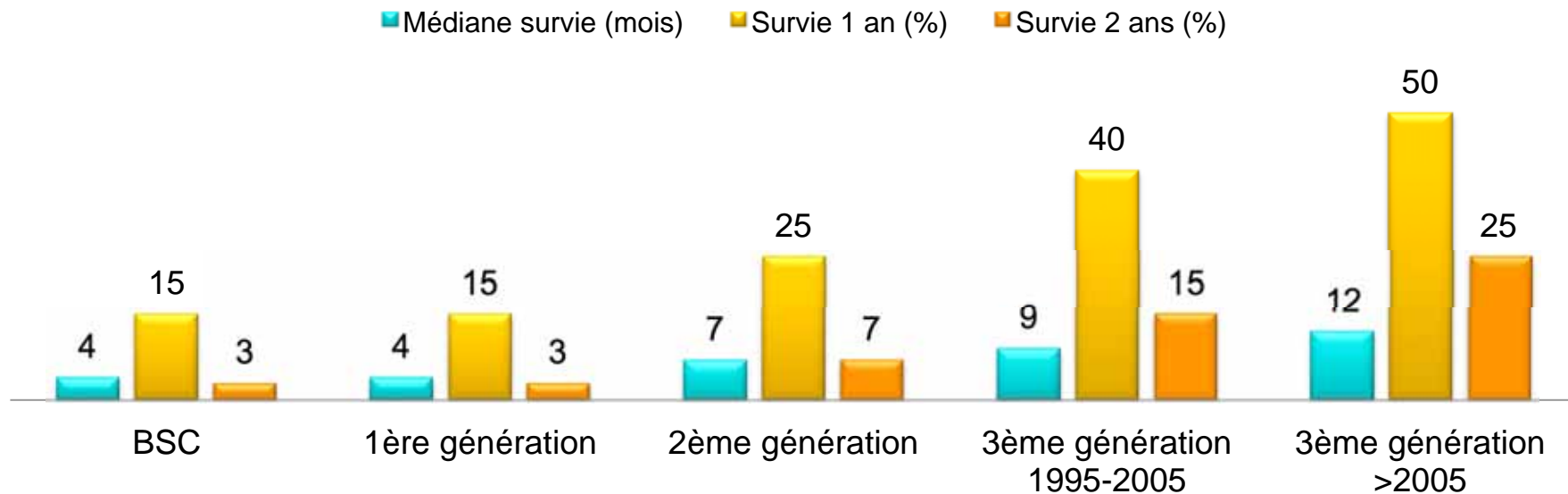
\* : non remboursé dans cette indication

2017-2018

Facteurs décisionnels	Carcinome non-épidermoïde				Carcinome épidermoïde			
	Recherche biomarqueurs + expression PDL1				Expression PDL1			
	EGFR Mut+	ALK +	EGFR sauvage, ALK - PDL1 -/+	EGFR sauvage, ALK - PDL1 ++/+++	PDL1 -/+	PDL1 ++/+ ++		
	Tout PS	Tout PS	PS 0-1	PS 2 ou > 75 ans	PS 0-1	PS 0-1	PS 2 ou > 75 ans	PS 0-1
	Co-morbidités Eligibilité bevacizumab ou immunothérapie				Co-morbidités Eligibilité immunothérapie			
Induction	Gefitinib Erlotinib Afatinib ± bevacizumab	Crizotinib ou Alectinib	Doublet à base de platine ± bevacizumab	Doublet à base de carboplatine ou monothérapie ± bevacizumab	Anti-PD1/ PDL1	Doublet à base de platine sauf pem.	Doublet /carbopl. ou monottt sauf pem.	Anti- PD1/ PDL1
Maintenance	Gefitinib Erlotinib Afatinib ± bevacizumab	Crizotinib ou Alectinib	Bevacizumab Pemetrexed Erlotinib si stabilité*	Bevacizumab si utilisé en induction	Anti-PD1/ PDL1	Erlotinib si stabilité *		Anti- PD1/ PDL1

\* : non remboursé dans cette indication

# Progrès dans la survie des CBNPC avancés ?



## Les raisons de l'amélioration de la survie ...

- Les cytotoxiques de 3<sup>ème</sup> génération sont un peu plus efficaces
- Lignes ultérieures de chimiothérapie
- Traitement de maintenance
- Impact des thérapeutiques ciblées en cas d'addiction oncogénique
- Sélection accrue dans les essais (PS 0-1)
- Migration des stades
- Proportion accrue de femmes
- Traitement plus efficace des métastases cérébrales
- Amélioration des soins de support