

**Cours Européen Interuniversitaire en Oncologie Thoracique G.O.L.F.  
Strasbourg 16-19 Novembre 2015**

# **Les CBNPC mutés ou réarrangés de la Première à la Nième ligne**

**JY DOUILLARD MD PhD**

**Professeur d' Oncologie Médicale**

**En collaboration avec J. Raimbourg**

**Cheffe de Clinique en Oncologie Médicale**

Institut de Cancérologie de l'Ouest

ICO R Gauducheau Université de Nantes France

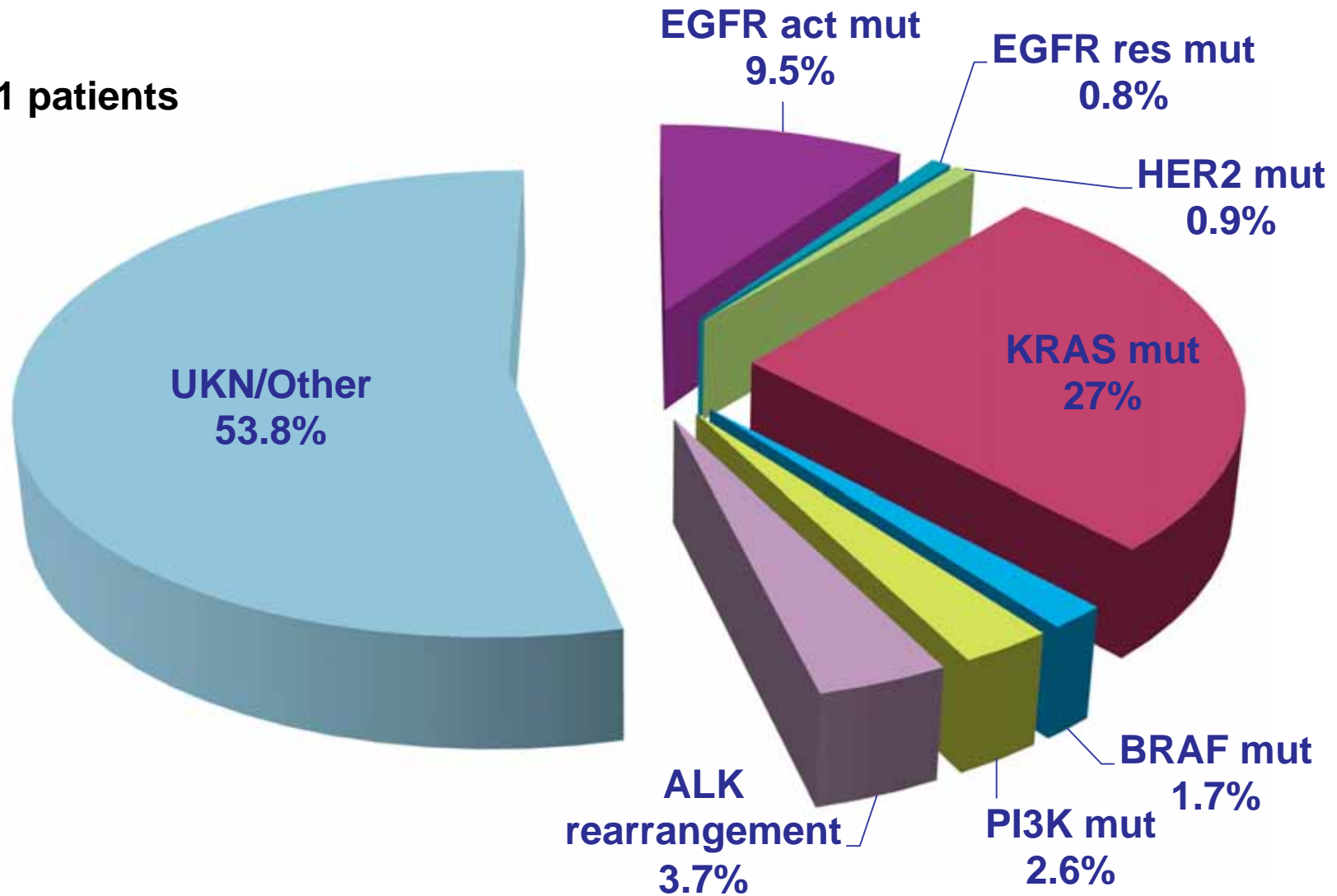


# Les cancers bronchiques Non à Petites Cellules en 2015

- **Outre le raffinement des types histologiques: WHO 2015**
  - Epidermoïdes: 3 sous-types
  - Adénocarcinomes: 5 sous-types
  - Grandes Cellules: 1 seul type
- **La caractérisation moléculaire identifie d'autres entités**
  - Pas toujours liées à un sous groupe histologique
    - EGFR mutés
    - ALK/EML4 réarrangés
    - Ros1 réarrangés
    - Braf mutés
    - Her2 mutés ou amplifiés
  - L'ensemble des formes mutées ou réarrangées atteint presque 50% dans les adénocarcinomes
  - Les CBNPC mutés EGFR ou réarrangés ALK/EML4 et ROS bénéficient de thérapie ciblant ces anomalies moléculaires

# Etude Biomarqueurs France

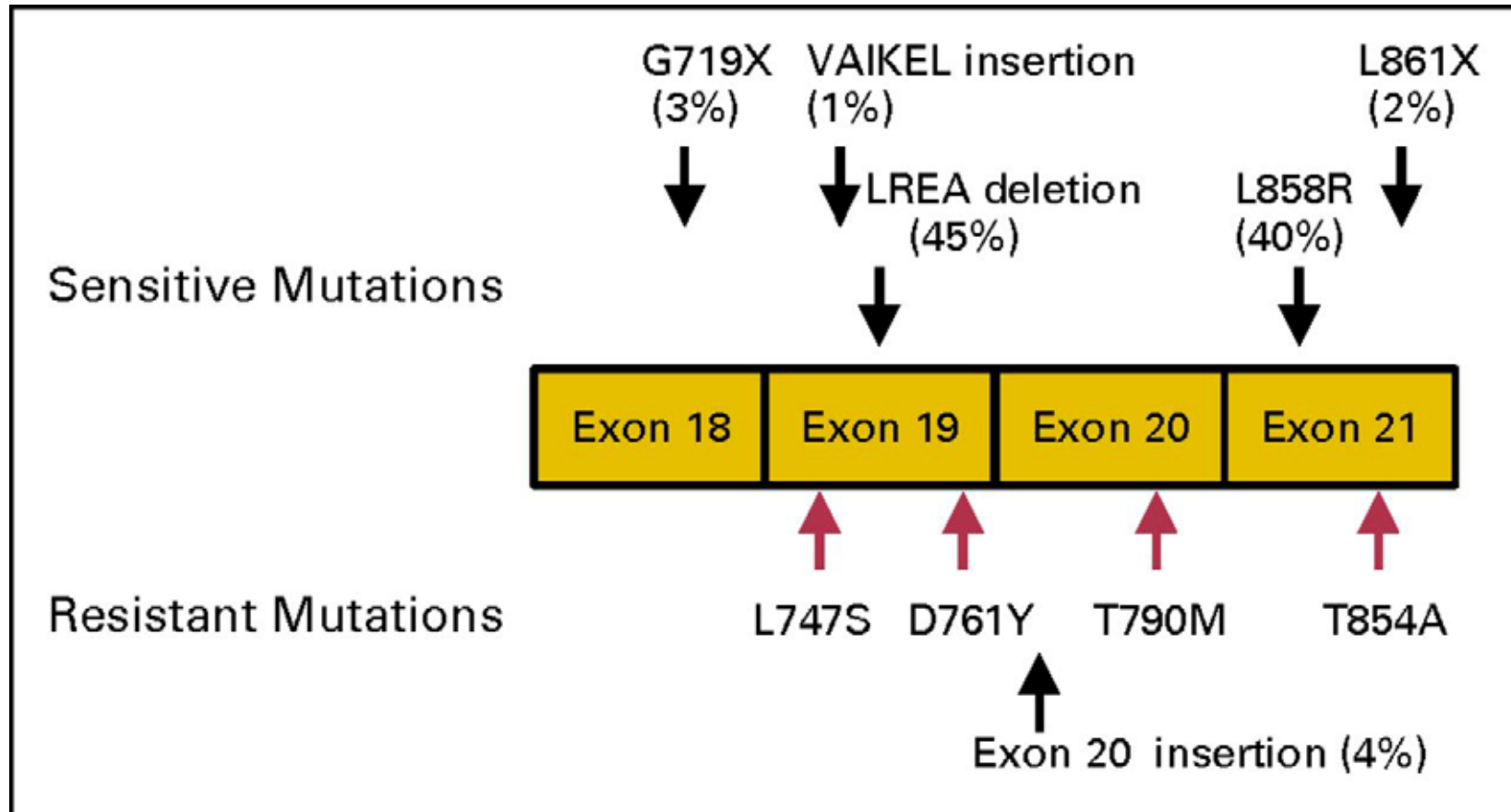
9911 patients



# EGFR TKI et cancers bronchiques

- **Les Inhibiteurs de TK sont indiqués dans le traitement des cancers bronchiques**
  - **Présentant une mutation sensibilisatrice de l'EGFR**
    - Gefitinib (Iressa)
    - Erlotinib (Tarceva)
    - Afatinib (Giotrif)
  - **Le Tarceva peut être utilisé en monothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne chez les malades non mutés et en maintenance après chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne et stabilisation**
- **Toute autre utilisation n'est pas conforme à l'AMM et ne peut se concevoir que dans un essai clinique**

## Distribution of EGFR mutations in lung cancer.

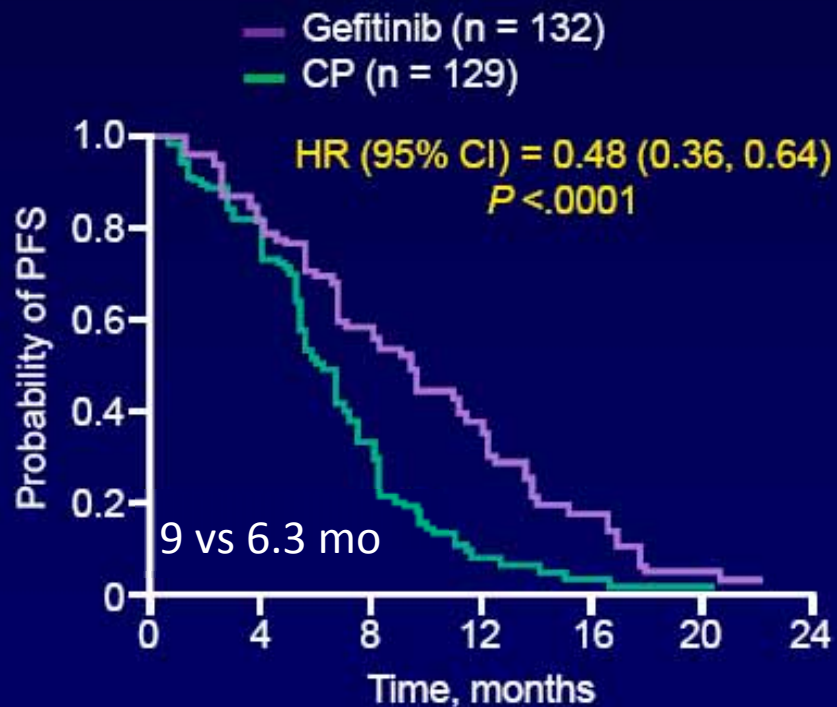


Ohashi K et al. JCO 2013;31:1070-1080

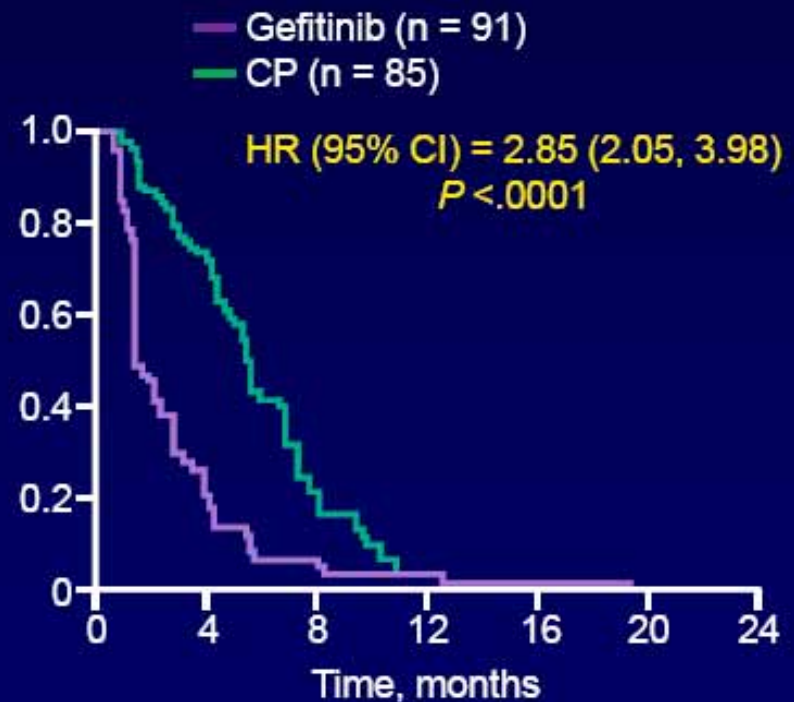
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

# IPASS: PFS According to *EGFR* Mutation Status

*EGFR* MUT+  
(60% of population)



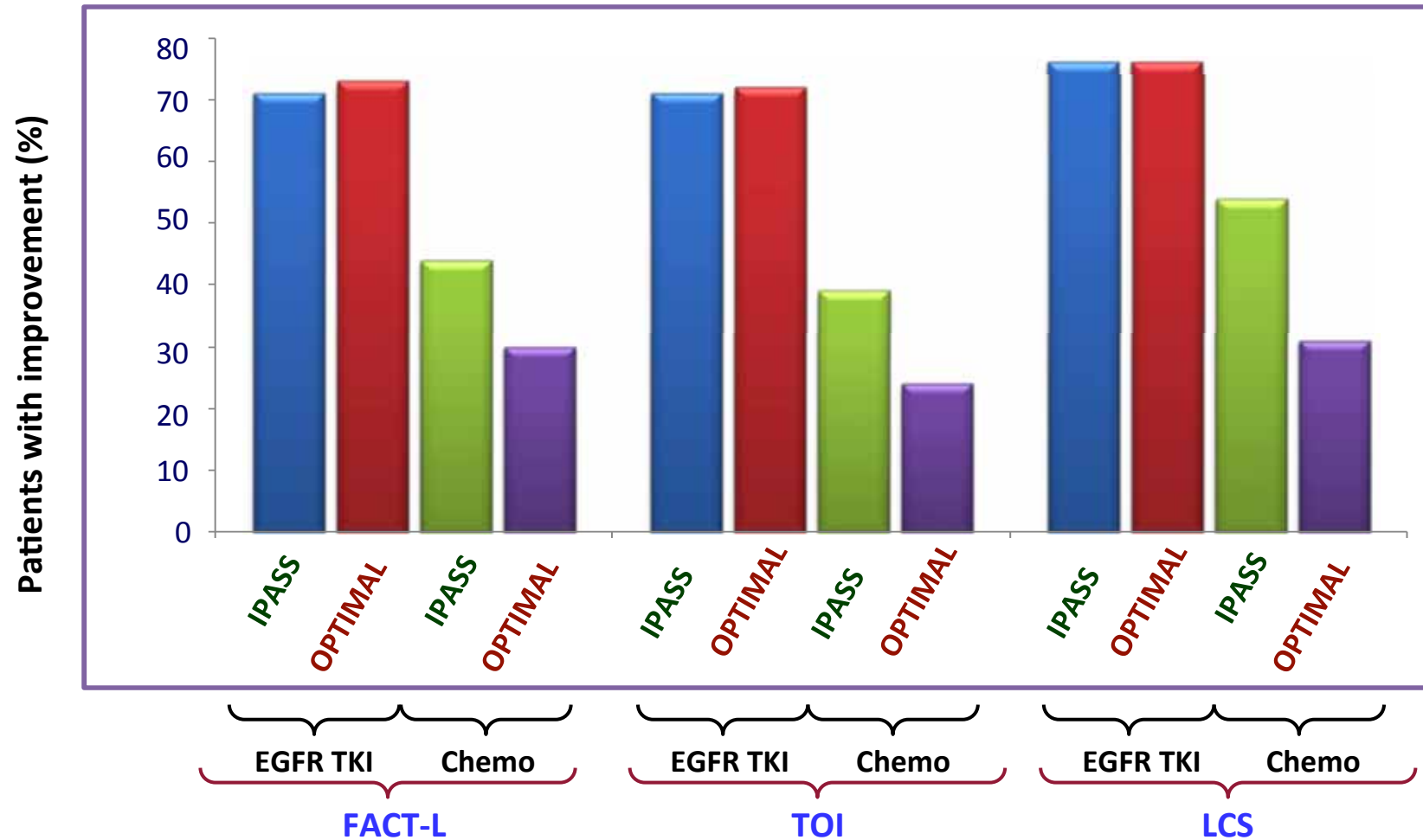
*EGFR* WT  
(40% of population)



# Essais cliniques EGFR M<sup>+</sup> TKI de 1ère génération

Study	Patient group	EGFR-TKI	PFS (months)			HR for PFS (95%CI)	OS (months)	
			N	TKI	Chemotx		TKI	Chemotx
IFUM	Caucasian	gefitinib	106	9.7	-	NA	19.2	-
NEJ002	Japanese,	gefitinib	228	10.8	5.4	0.32 (0.24-0.44)	27.7	26.6
WJTOG3405	Japanese,	gefitinib	172	9.6	6.6	0.52 (0.38-0.72)	35.5	38.8
OPTIMAL	Chinese	erlotinib	154	13.7	4.6	0.16 (0.10-0.26)	22.7	28.9
EURTAC	Caucasian	erlotinib	173	9.7	5.2	0.3 7(0.25-0.54 )	19.3	19.5

# EGFR TKIs en 1ère ligne: amélioration de la Qualité de Vie





# Etude IFUM

**BJC**

FULL PAPER

British Journal of Cancer (2013), 1–8 | doi: 10.1038/bjc.2013.721

Keywords: gefitinib; NSCLC; *EGFR* mutation; Caucasian

## **First-line gefitinib in Caucasian *EGFR* mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study**

J-Y Douillard<sup>\*1</sup>, G Ostoros<sup>2</sup>, M Cobo<sup>3</sup>, T Ciuleanu<sup>4</sup>, R McCormack<sup>5</sup>, A Webster<sup>5</sup> and T Milenkova<sup>5</sup>

**IFUM**  
**Objective response rate (primary endpoint) and disease control rate (FAS)**

---

	<b>Rate, % (N)</b>	<b>95% CI</b>
<b>Objective response rate<sup>a</sup></b>	<b>69.8 (74/106)</b>	<b>60.5 – 77.7</b>
<b>Disease control rate</b>	<b>90.6</b>	<b>83.5 – 94.8</b>

---

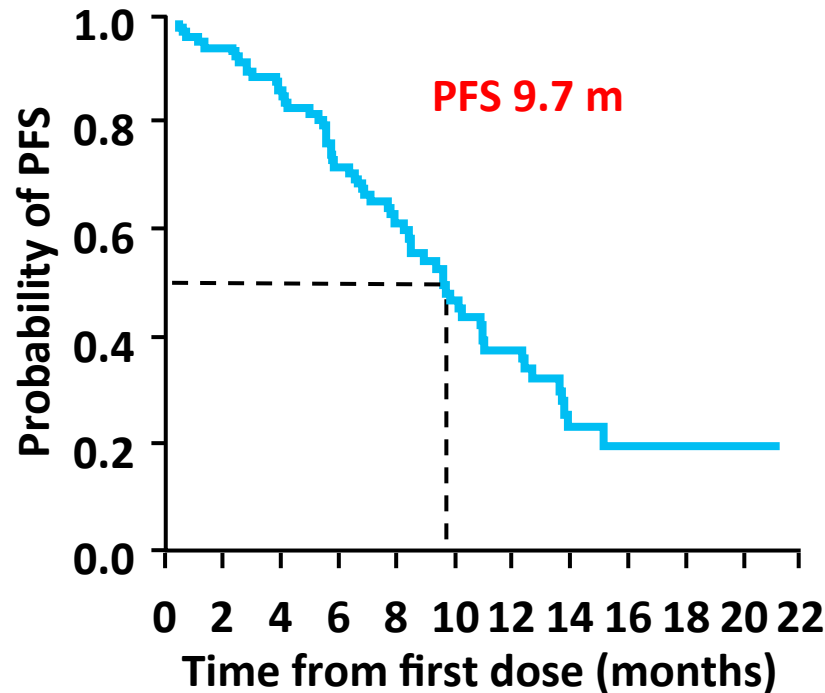
**ORR by secondary, supportive, central review: 50% (53/106)**

**ORR (post-hoc analysis) of patients assessed by central review with measurable disease at baseline<sup>b</sup>: 60%**

# IFUM: Progression-free survival and overall survival

## Progression-free survival

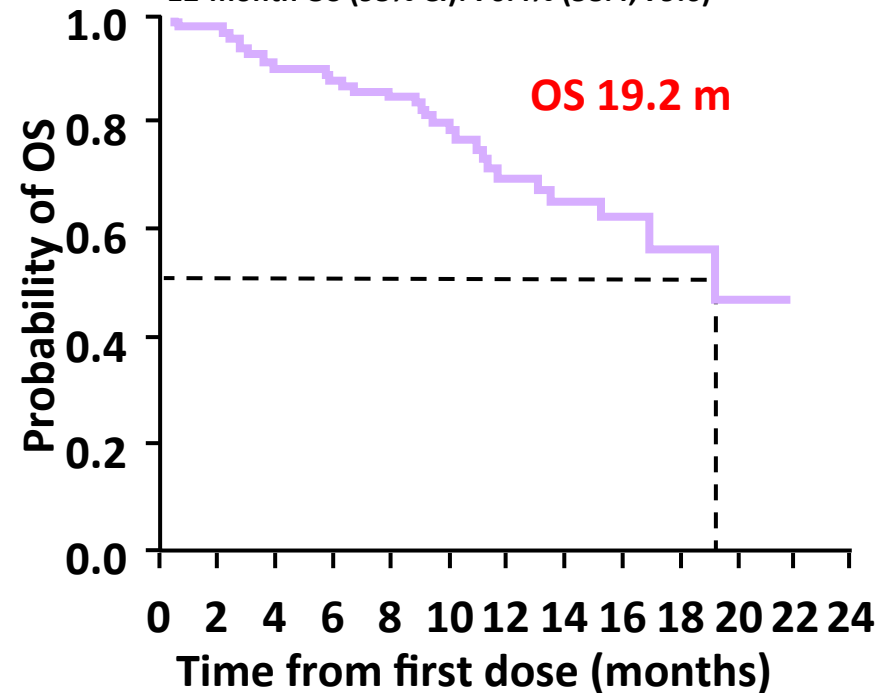
No. events: 61 / 106 (57.5%)  
Median PFS (95% CI): 9.7 months (8.5, 11.0)  
12-month PFS (95% CI): 38.5% (27.5, 49.3)



No. pts: 106 101 93 70 49 31 24 10 4 2 1 0

## Overall survival

No. events: 29 / 106 (27.4%)  
Median OS (95% CI): 19.2 months (17.0, NC)  
12-month OS (95% CI): 70.4% (58.4, 79.6)

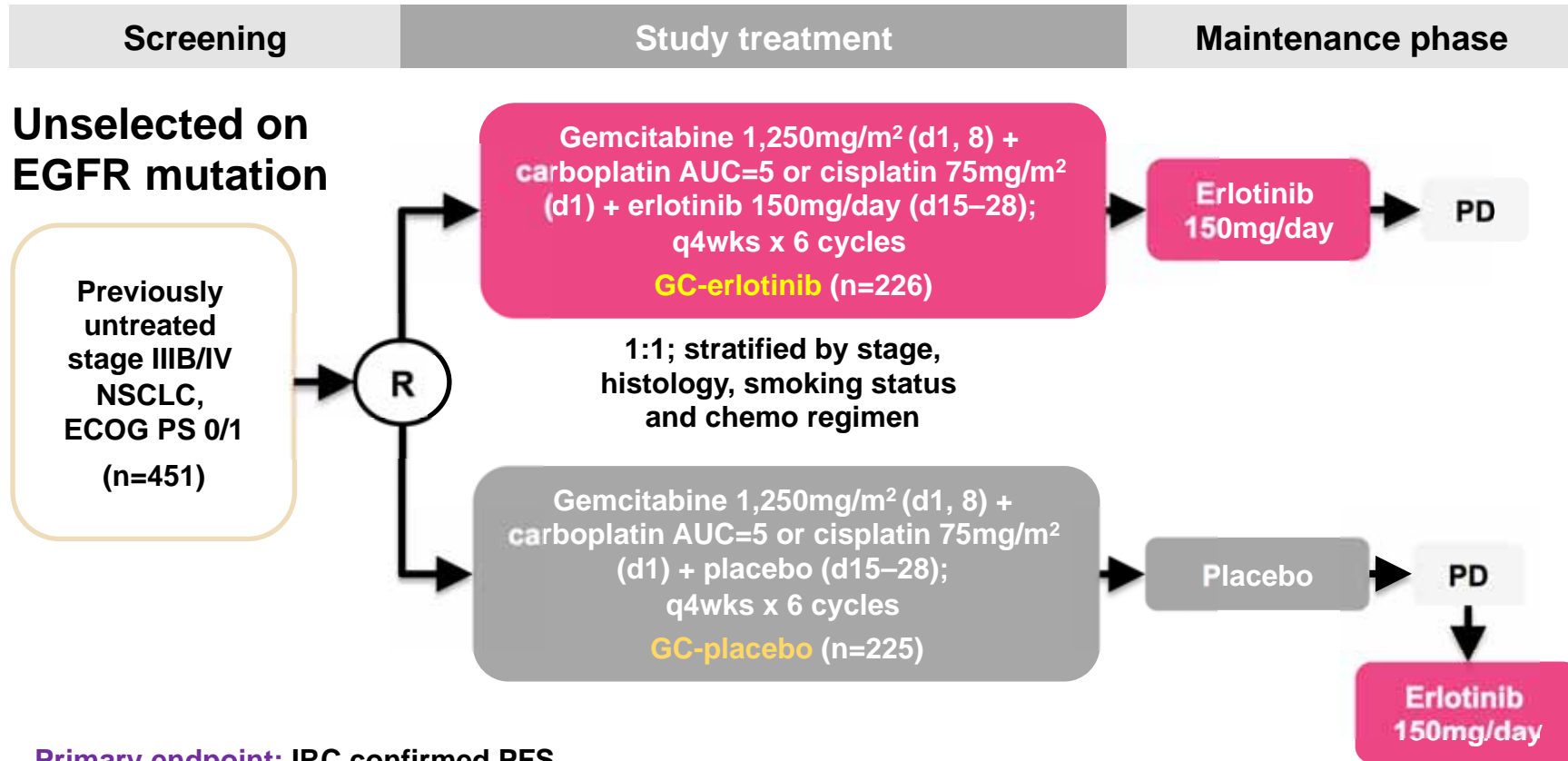


No. pts: 106 104 94 91 69 49 39 28 15 7 5 0 0

# **EGFR TKI en association à la chimiothérapie**

# Combining TKIs with chemotherapy

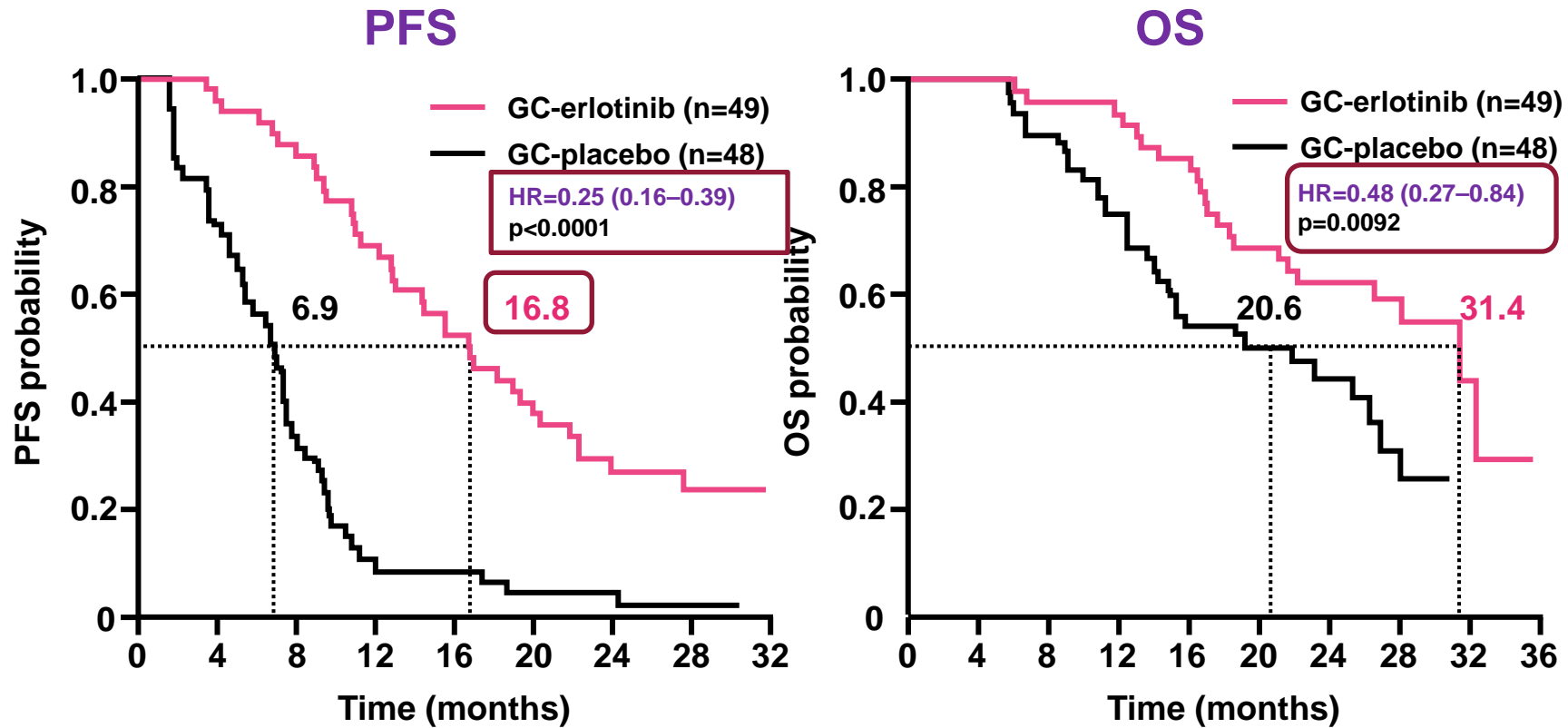
FASTACT-2: Phase III study of intercalated erlotinib



**Primary endpoint:** IRC confirmed PFS

**Secondary endpoints:** subgroup analyses, OS in all patients and subgroups, ORR, duration of response, TTP, NPR at 16 weeks, safety, QoL

# FASTACT-2: PFS and OS benefit with intercalated erlotinib in EGFR Mut+ disease



**OS benefit with GC-erlotinib vs GC-placebo despite high rate of crossover (85%) from GC-placebo to second-line EGFR TKI**

original article

*Annals of Oncology* 00: 1–7, 2015  
doi:10.1093/annonc/mdv063

## **Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* mutations: NEJ005/TCOG0902**

S. Sugawara<sup>1</sup>, S. Oizumi<sup>2\*</sup>, K. Minato<sup>3</sup>, T. Harada<sup>4</sup>, A. Inoue<sup>5</sup>, Y. Fujita<sup>6</sup>, M. Maemondo<sup>7</sup>, H. Yoshizawa<sup>8</sup>, K. Ito<sup>9</sup>, A. Gemma<sup>10</sup>, M. Nishitsuji<sup>11</sup>, M. Harada<sup>12</sup>, H. Isobe<sup>13</sup>, I. Kinoshita<sup>14</sup>, S. Morita<sup>15</sup>, K. Kobayashi<sup>16</sup>, K. Hagiwara<sup>17</sup>, M. Kurihara<sup>18</sup> & T. Nukiwa<sup>19</sup> on behalf of North East Japan Study Group and Tokyo Cooperative Oncology Group

# NEJ005/TCOG0902/ Trial design: PFS and OS

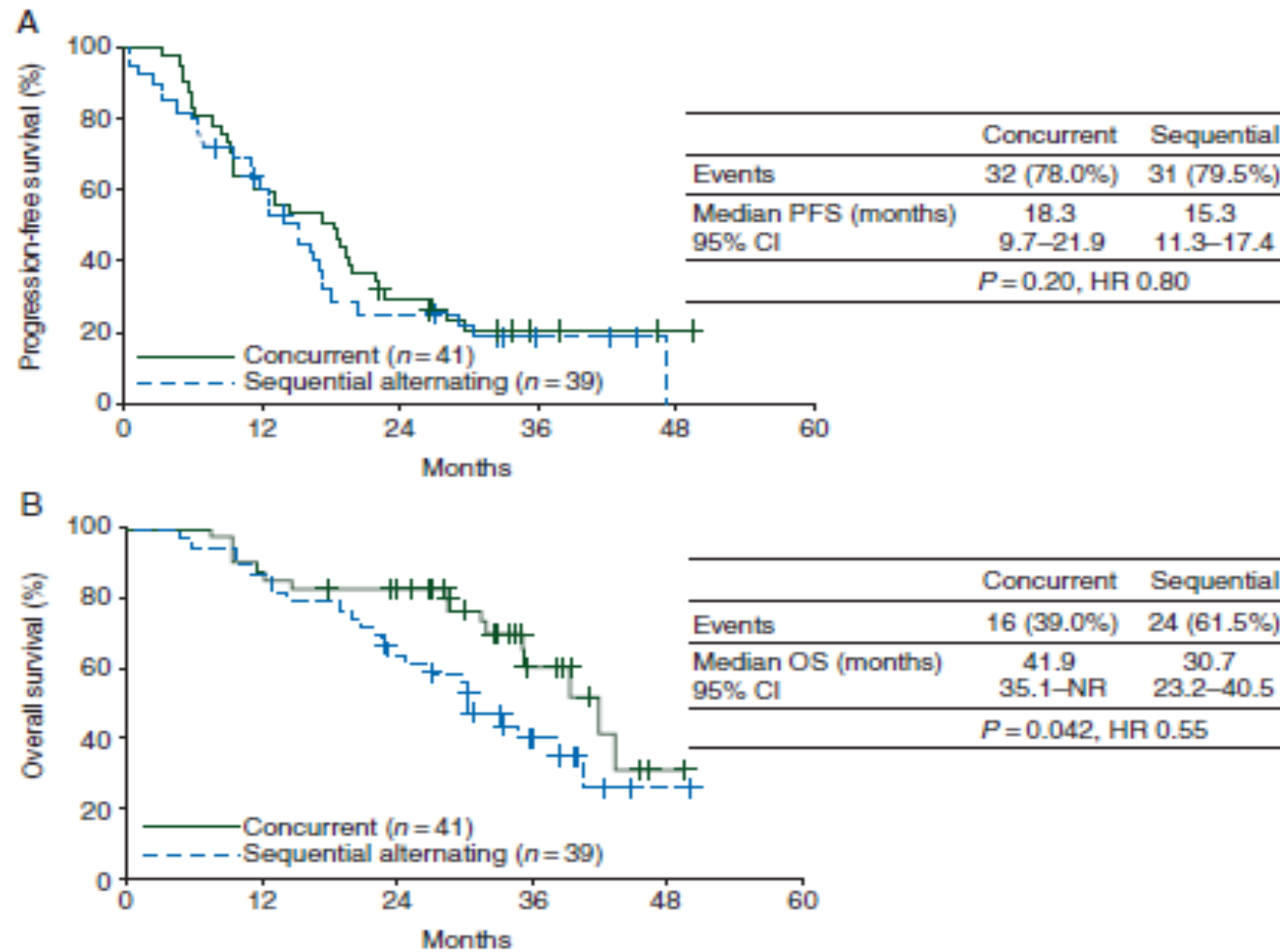


Figure 2. Kaplan-Meier curve of progression-free survival (PFS; A) and overall survival (OS; B) for all randomly assigned patients.



# Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study

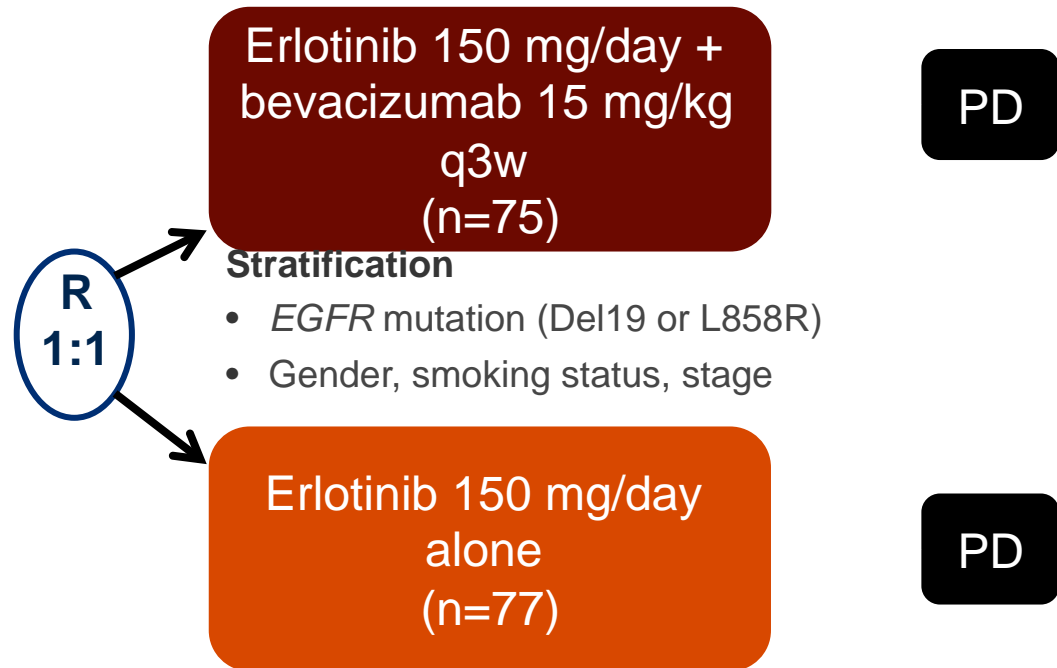
Takashi Seto, Terufumi Kato, Makoto Nishio, Koichi Goto, Shinji Atagi, Yukio Hosomi, Noboru Yamamoto, Toyoaki Hida, Makoto Maemondo, Kazuhiko Nakagawa, Seisuke Nagase, Isamu Okamoto, Takeharu Yamanaka, Kosei Tajima, Ryosuke Harada, Masahiro Fukuoka, Nobuyuki Yamamoto

## Study objective

- To compare first-line erlotinib+bevacizumab with erlotinib alone in patients with *EGFR*-mutated NSCLC

### Key patient inclusion criteria

- Non-squamous NSCLC
  - Stage IIIB/IV or recurrent
  - *EGFR* mutation-positive
  - No previous CT
  - ECOG PS 0/1
- (n=150)



### Primary endpoint

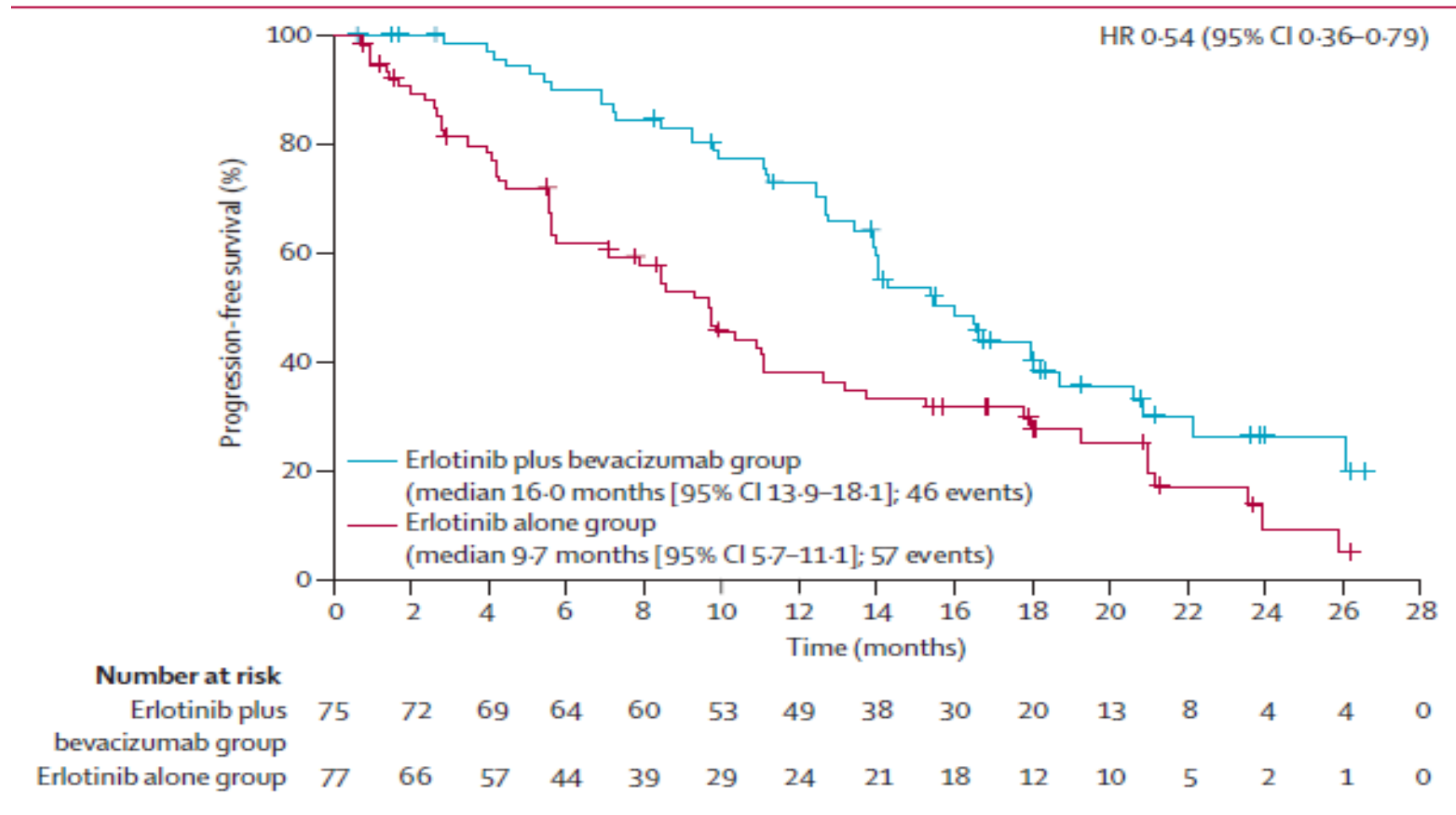
- PFS

### Secondary endpoints

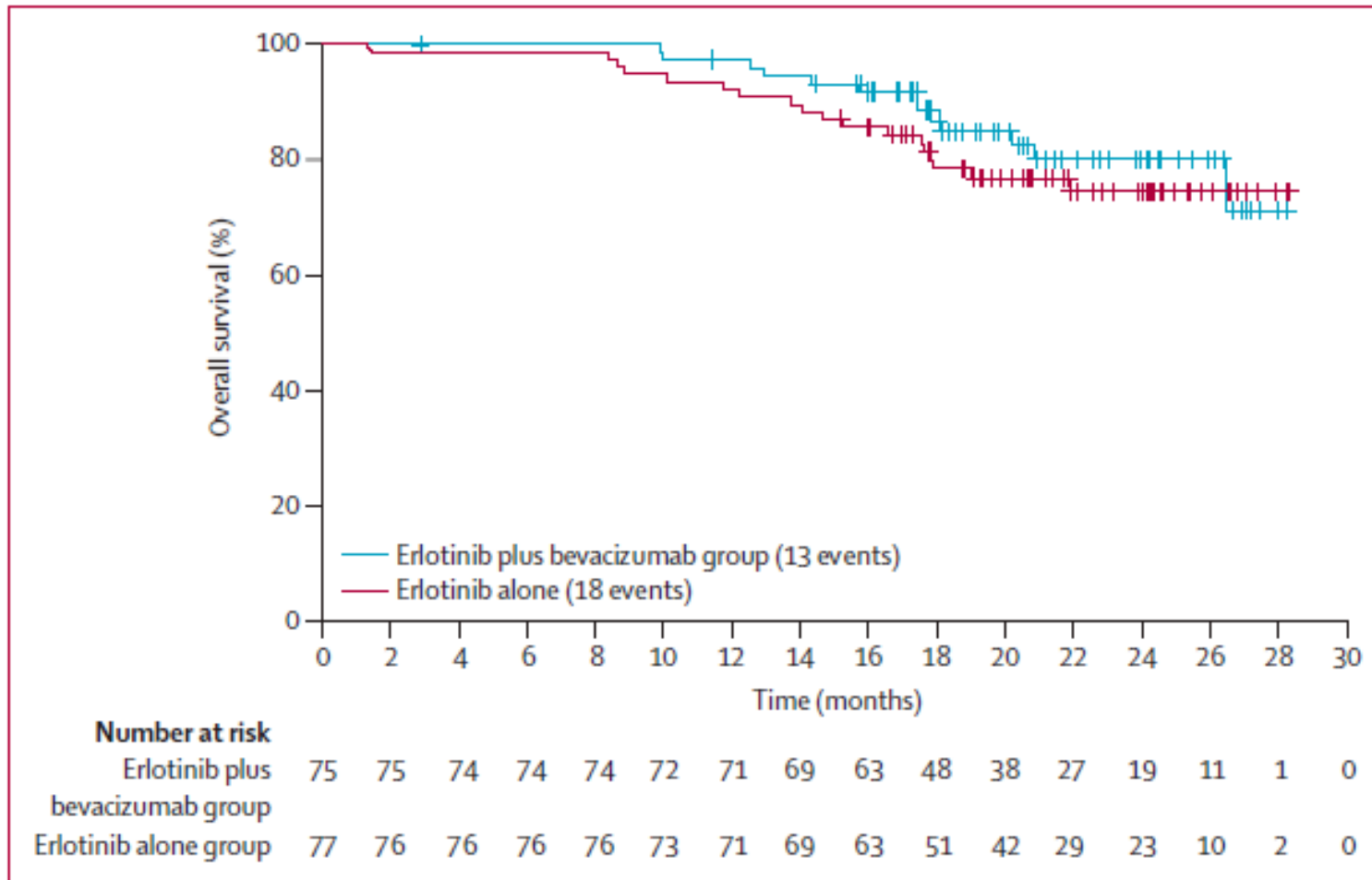
- OS, tumour response, safety and QoL

# Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone as first-line treatment

## PFS



## Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone as first-line treatment OS (Immature data)



# **EGFR TKI au-delà de la Progression**

**IMPRESS**  
**(Gefitinib)**

# IMPRESS : y a-t-il un bénéfice à poursuivre le géfitinib en association à la chimiothérapie lors de la résistance acquise ?

## Essai randomisé

### Patients

- Âge  $\geq 18$  ans
- ( $\geq 20$  ans au Japon)
- WHO PS 0-1
- CBNPC confirmé histologiquement
- Stade IIIB/IV
- Mutation *EGFR*
- Pas de chimiothérapie antérieure
- Réponse objective  $\geq 4$  mois ou stabilisation  $> 6$  mois avec géfitinib en première ligne
- Résistance acquise (RECIST)<sup>a</sup>  $< 4$  semaines avant randomisation

Cisplatine  
75 mg/m<sup>2</sup>  
+  
pemetrexed  
500 mg/m<sup>2</sup>  
( $\leq 6$  cycles)  
+  
Géfitinib 250 mg

1:1 randomisation<sup>b</sup> n = 133

Cisplatine  
75 mg/m<sup>2</sup> i.v.  
+  
pemetrexed  
500 mg/m<sup>2</sup> i.v.  
( $\leq 6$  cycles)  
+  
Placebo 250 mg

n = 132

### Objectifs

#### Principal

- Survie sans progression

#### Secondaire

- Survie globale
- Réponse objective
- Tolérance
- Qualité de vie

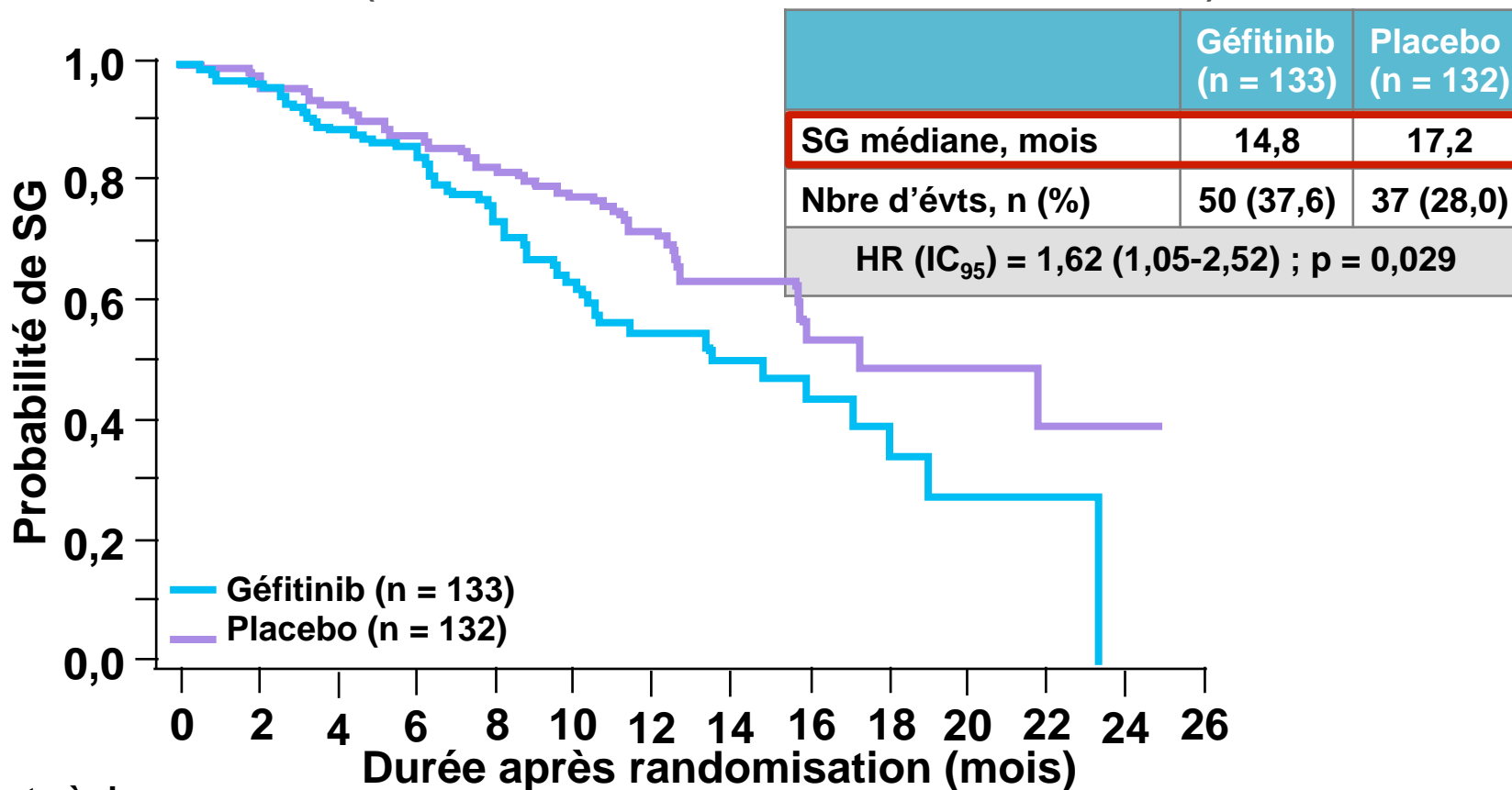
#### Exploratoire

- Biomarqueurs

# IMPRESS : y a-t-il un bénéfice à poursuivre le géfitinib en association à la chimiothérapie lors de la résistance acquise ?

## Survie globale

(données immatures à 33 % d'événements attendus)



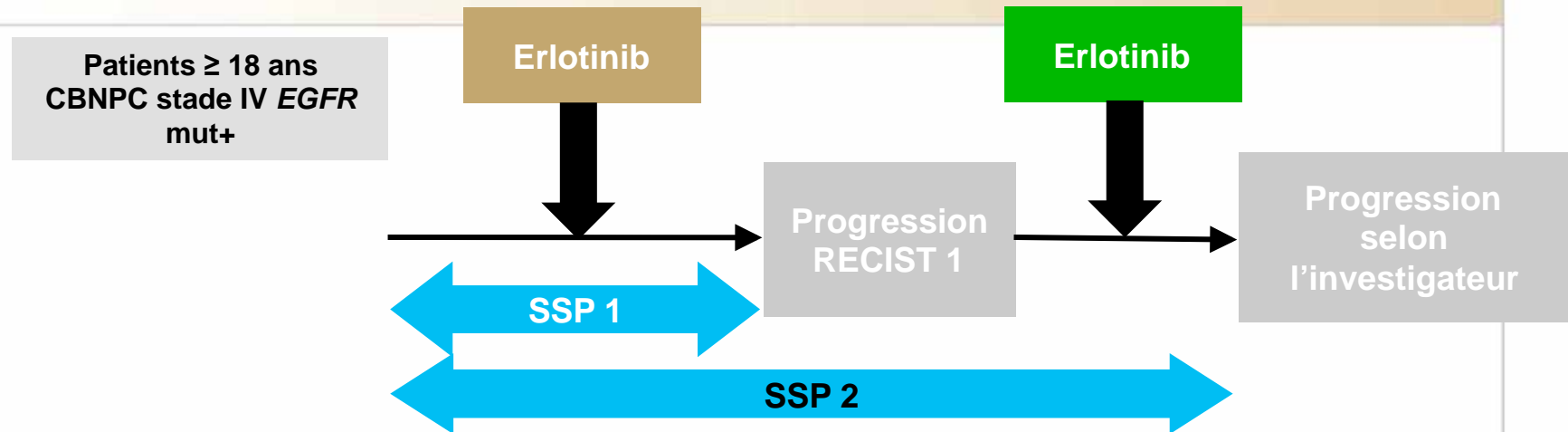
Patients à risque

Géfitinib	133	125	111	88	64	43	27	19	12	8	4	2	0	0
Placebo	132	129	119	94	76	55	39	27	16	10	7	4	2	0

# **EGFR TKI au-delà de la Progression**

**ASPIRATION**  
**(Erlotinib)**

## ASPIRATION : poursuite de l'EGFR TKI au-delà de la progression RECIST



### Essai de phase II ouvert conduit en population asiatique

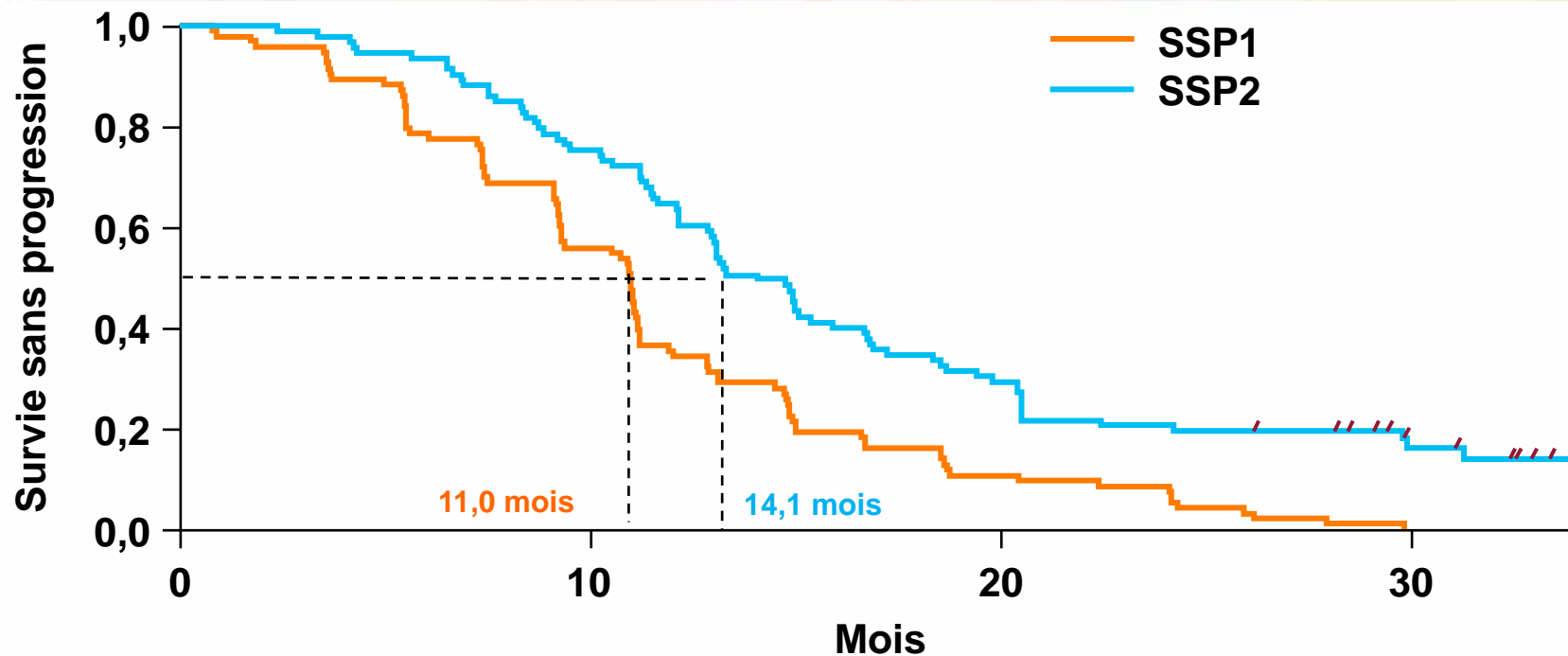
- Critères d'inclusion : patients  $\geq 18$  ans avec CBNPC de stade IV porteur de mutation des exons 18-21 mutations (sauf T790M), ECOG PS 0-2
- Critères d'exclusion : mutation T790M, traitement antérieur par chimiothérapie ou TKI de l'EGFR, co-morbidités non contrôlées, traitement par warfarin
- Objectif principal : SSP1 (temps jusqu'à la progression RECIST ou le décès)
- Objectifs secondaires :
  - SSP2 (temps jusqu'à arrêt de l'erlotinib suite à la progression définie par l'investigateur en cas de poursuite de l'erlotinib au delà de la progression RECIST)
  - Survie globale/ taux de réponse/ taux de contrôle de la maladie/tolérance

D'après Park K et al. ESMO 2014 Abstract 12230, actualisé





## ASPIRATION : poursuite de l'EGFR TKI au-delà de la progression RECIST



**Le bénéfice de survie sans progression à la poursuite de l'erlotinib post progression RECIST (93 patients) était de 3,1 mois**

**Le profil de tolérance était similaire dans les deux groupes**

# EGFR TKI chez les EGFR mutant: 2<sup>nd</sup>/ 3<sup>rd</sup> lignes

**Table 2.** Clinical Trials of Second-Line and Third-Line EGFR TKI for Patients With EGFR Mutation

Reference	Study Name	EGFR TKI	No. of Patients	Response Rate (%)	Time to Progression (months)	PFS (months)	OS (months)
Tamura et al <sup>13</sup>	WJTOG 0403 (West Japan Thoracic Oncology Group 0403; Multicentre Prospective Phase II Trial of Gefitinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations)	Gefitinib	7	73	N/R	N/R	N/R
Sutani et al <sup>14</sup>		Gefitinib	23	74	9.4	N/R	15.4
Sugio et al <sup>15</sup>		Gefitinib	10	50	N/R	7.1	20
Kim et al <sup>16*</sup>		Gefitinib	9	66.7	N/R	N/R	N/R
Kim et al <sup>16*</sup>		Erlotinib	8	62.5	N/R	N/R	N/R
Han et al <sup>17*</sup>		Gefitinib	17	64.7	21.7	N/R	30.5
Cortes-Funes et al <sup>18*</sup>		Gefitinib	10	60	12.3	N/R	13
Ahn et al <sup>19*</sup>		Erlotinib	78	58.3	8.6	N/R	Not reached
Taron et al <sup>20*</sup>		Gefitinib	17	94.1	N/R	N/R	Not reached
Rosell et al <sup>21*</sup>		Gefitinib	8	87.5	N/R	N/R	15.6

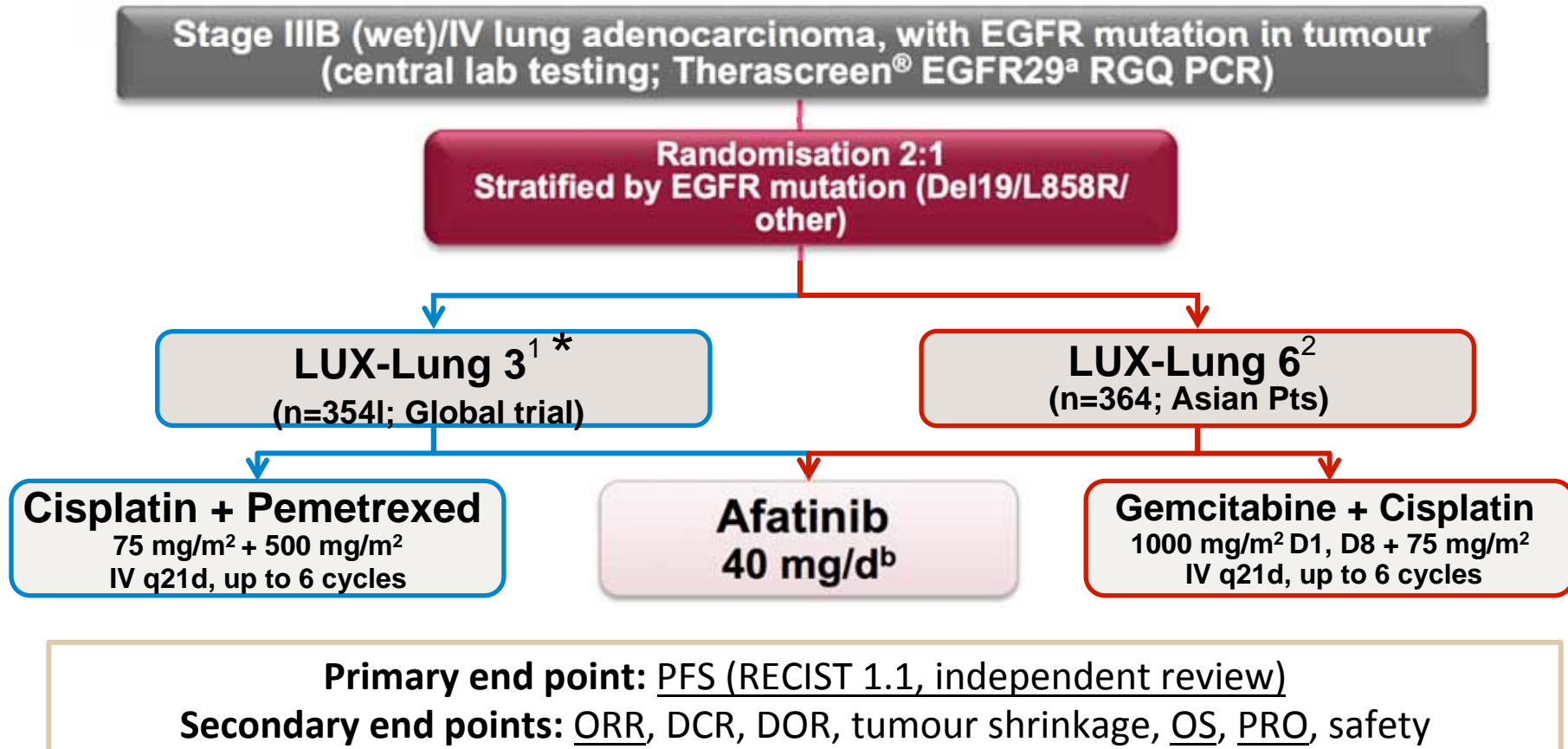
Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; N/R, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.  
\*Retrospective exploratory biomarker analysis.

# ITK de 2<sup>ème</sup> Génération

**AFATINIB** (GIOTRIF®)

(DACOMITINIB)

# LUX-Lung 3 et LUX-lung 6 phase III



\* 72% Asiatique dans Lux-Lung 3

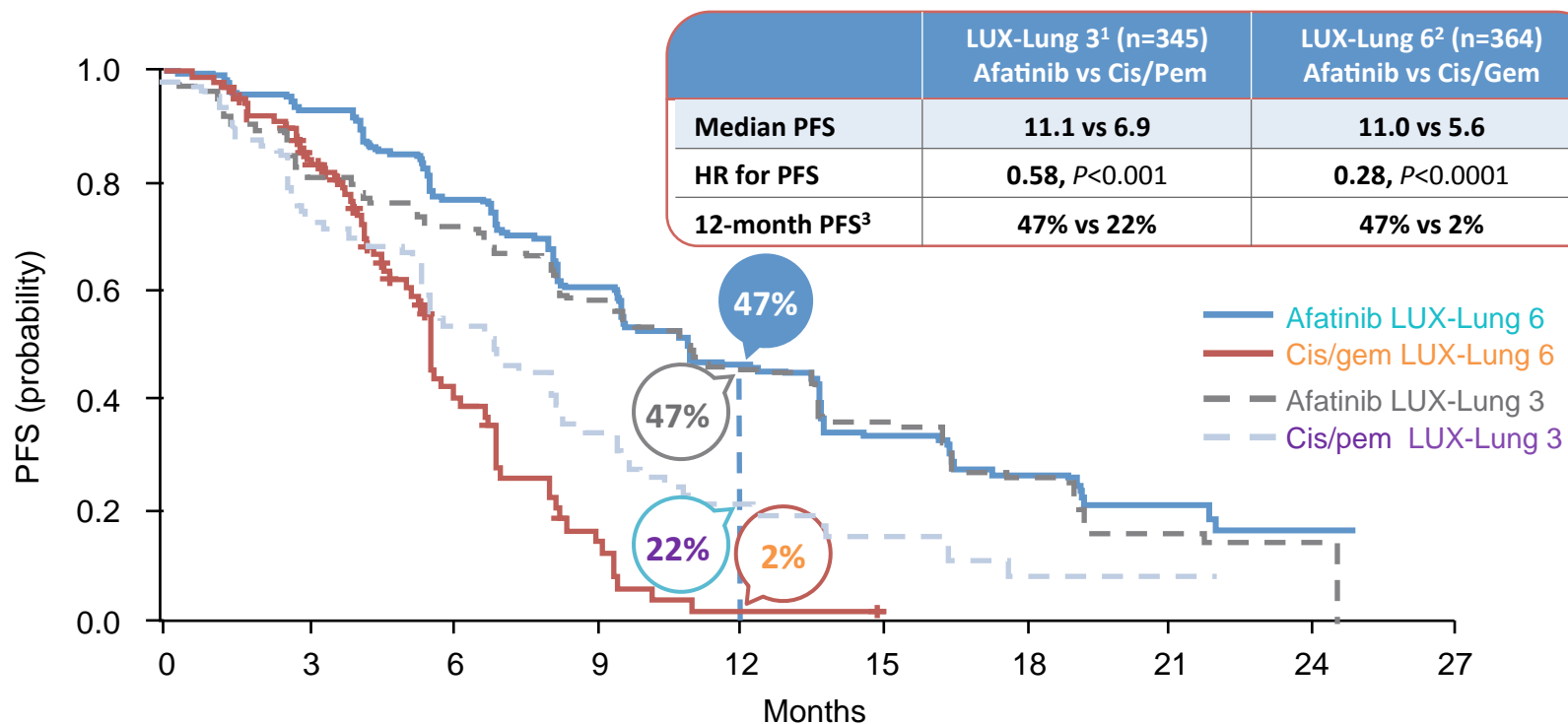
1. Sequist et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327.

2. Wu et al. *Lancet Oncol*. 2014;15:213.

# LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6

## Objectif Principal: PFS

(by Independent Review)



No. at risk:

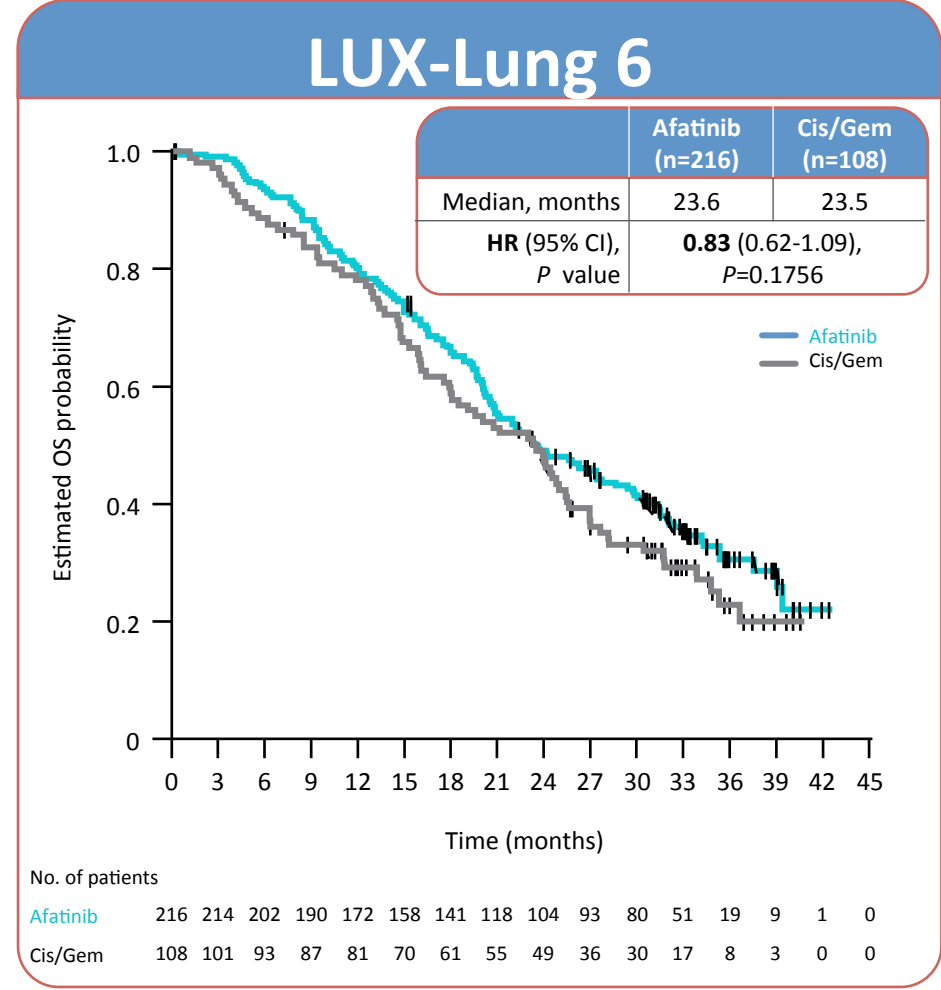
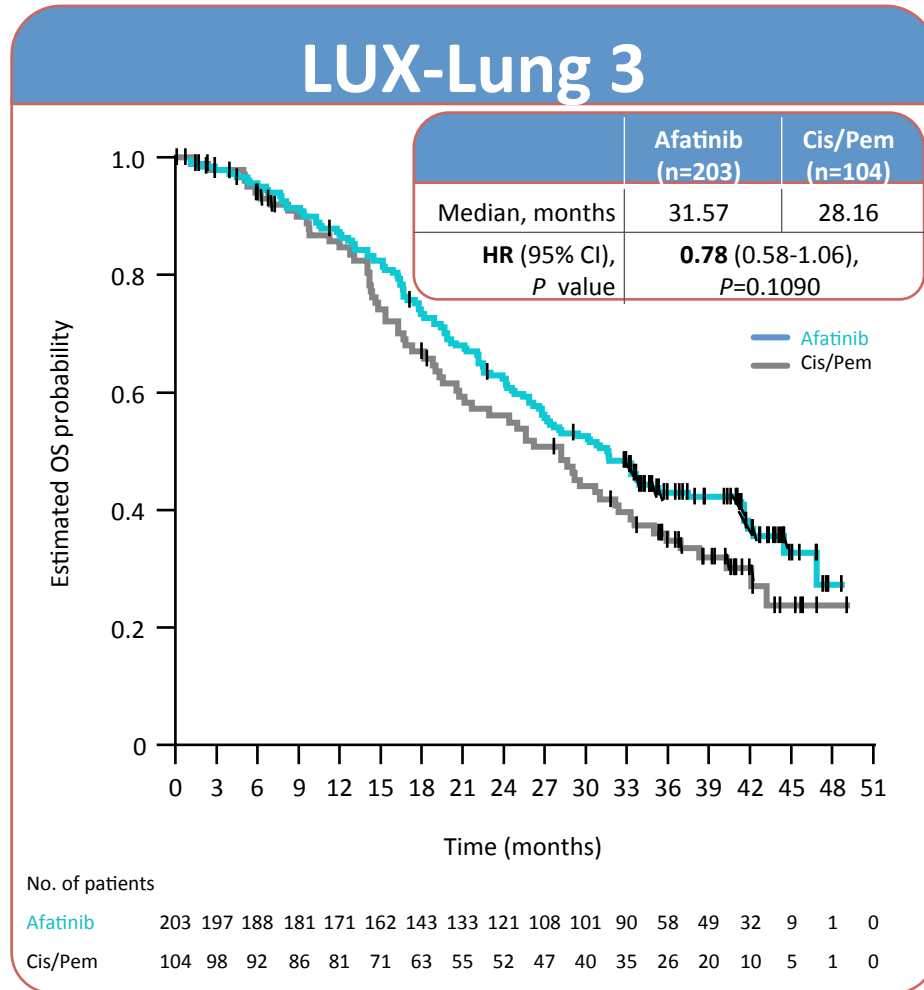
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Afatinib (LL3)	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0
Cis/pem (LL3)	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0
Afatinib (LL6)	242	208	166	126	89	60	35	12	4	0
Cis/gem (LL6)	122	70	25	8	1	0	0	0	0	0

PFS = progression-free survival.

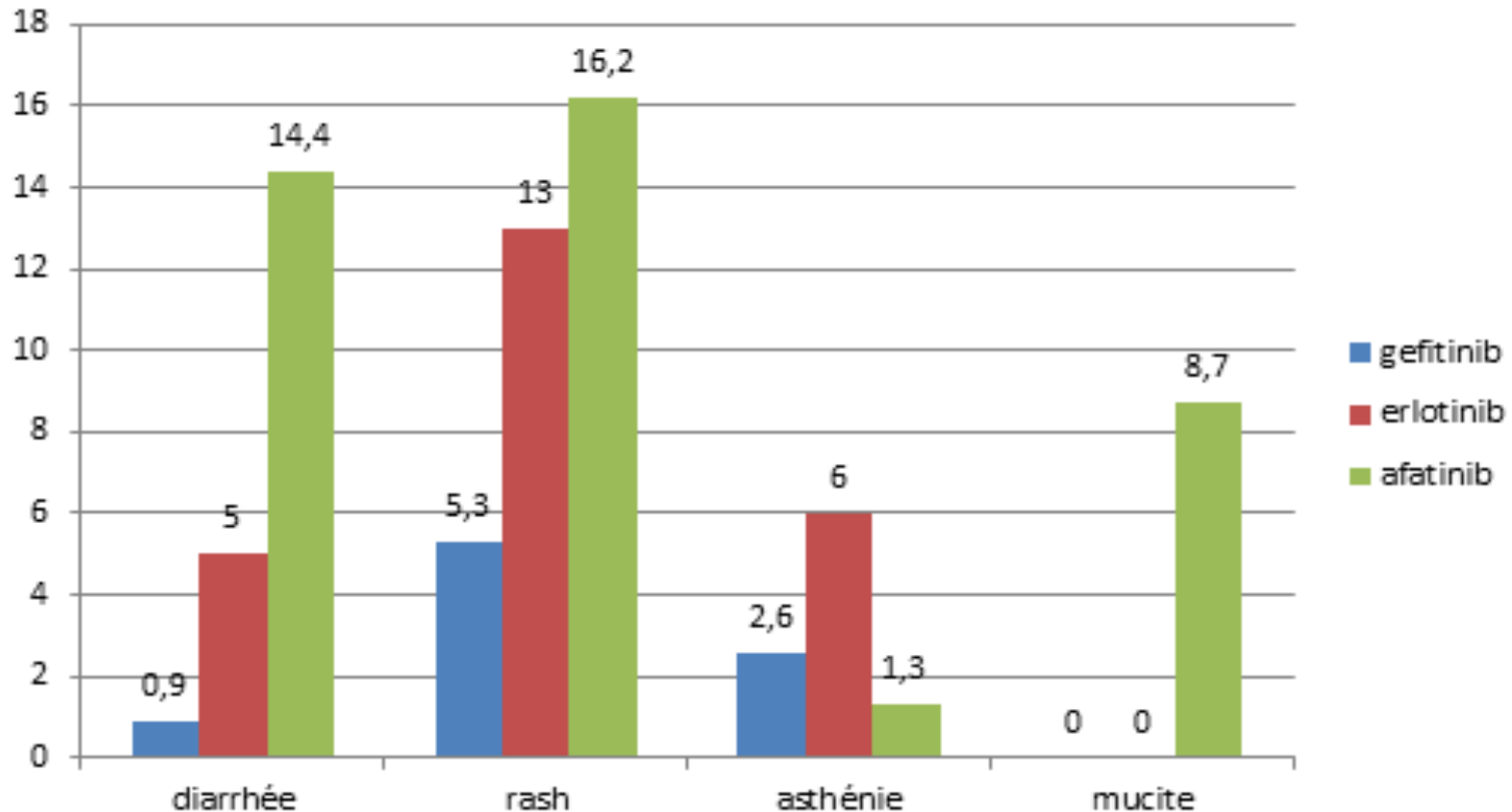
1. Sequist et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327; 2. Wu et al. *Lancet Oncol*. 2014;15:213.

# LUX-Lung 3 and 6: Survie Globale

Pre-planned subgroup analysis (Del19/L858R; 89% of each study)



## Cross trial comparison of toxicity Gefitinib, Erlotinib, Afatinib



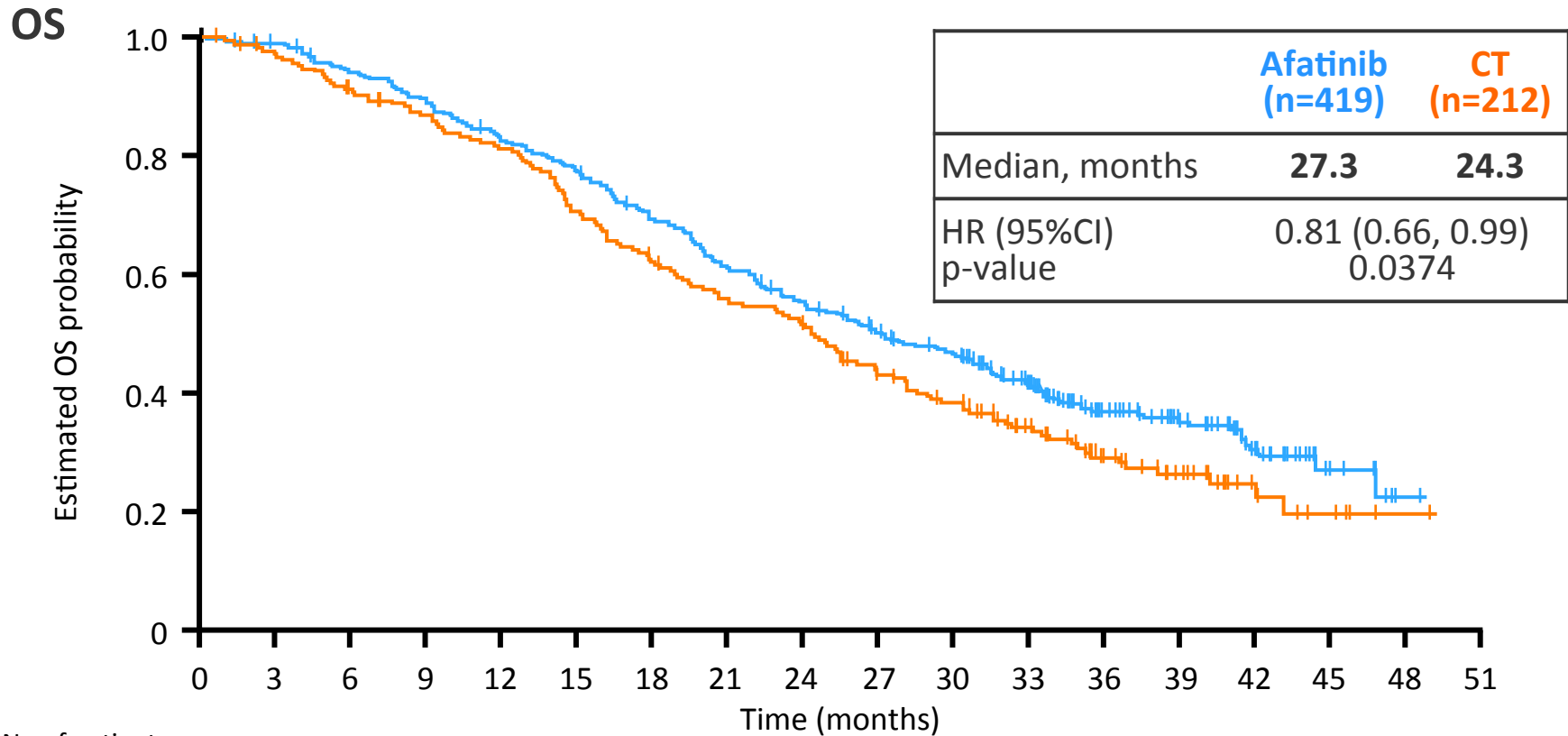
**% d'effets secondaires de grade 3 et 4. D'après l'étude de Maemondo et al, l'étude Eurtac et l'étude Lux lung 3 [3,5,9].**

# Lux Lung 3-Lux Lung 6

## Combined OS analysis: common mutations (n=631)

- Key results

- Afatinib significantly prolonged survival in overall *EGFR*-mutant population



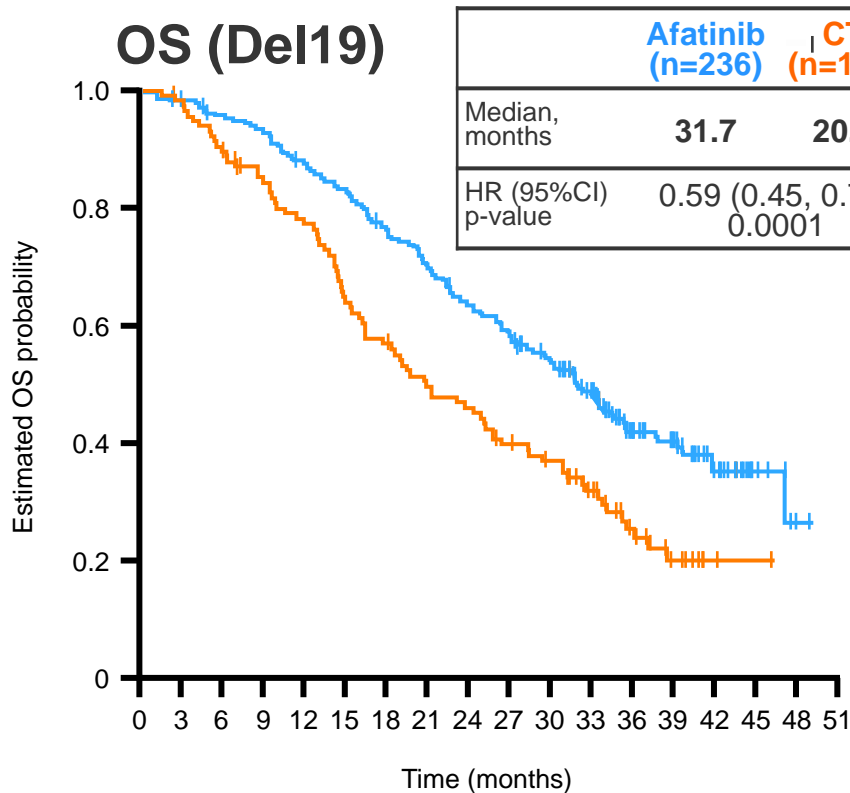
No of patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Afatinib	419	411	390	371	343	320	284	251	225	201	181	141	77	58	33	9	1	0
CT	212	199	185	173	162	141	124	110	101	83	70	52	34	23	10	5	1	0



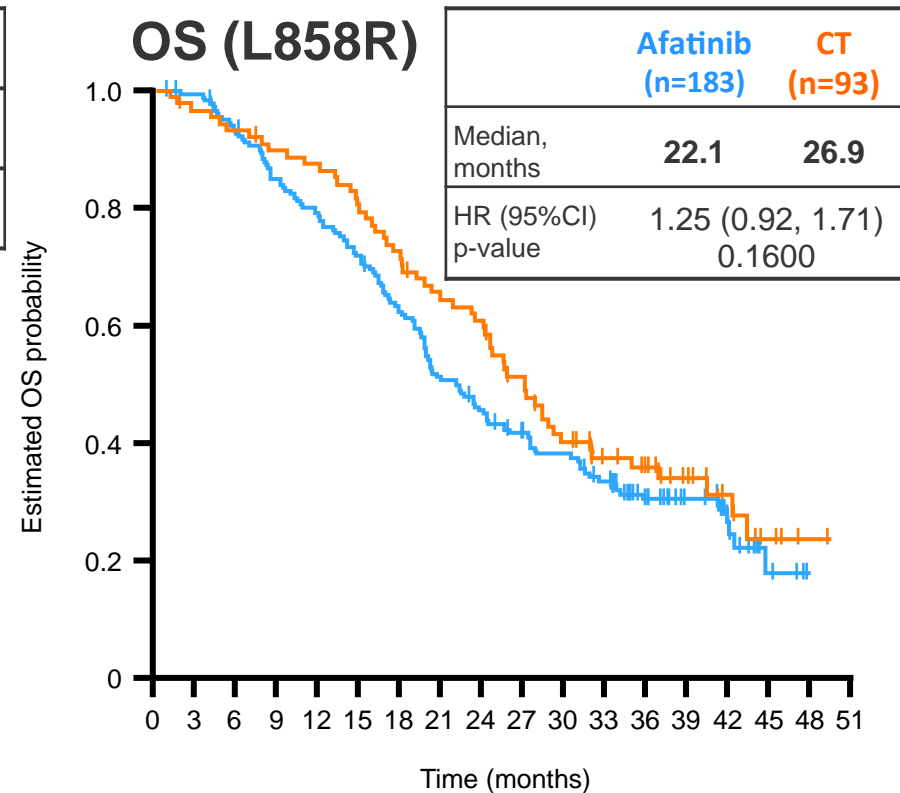
# LUX-Lung 3 and 6: Exploratory Combined OS Analysis: Subgroup With Common Mutations

- Key results

- Afatinib significantly prolonged survival with *EGFR* Del19, but not L858R mutation

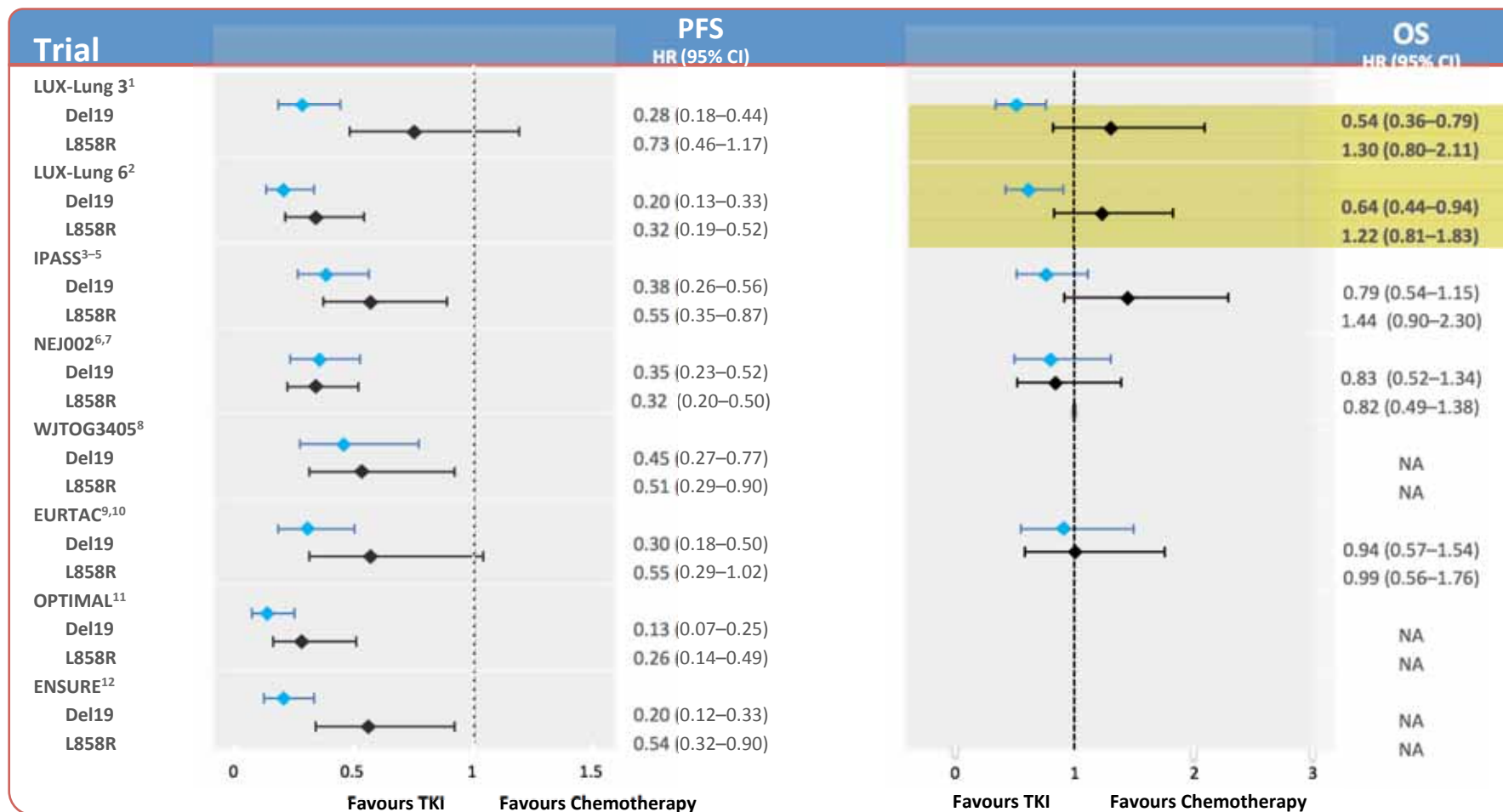


No of patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Afatinib	236	230	223	217	202	192	173	160	145	131	117	90	50	38	22	6	1	0
CT	119	113	103	95	87	72	63	55	51	43	38	27	14	9	1	1	0	0



No of patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Afatinib	183	181	167	154	141	128	111	91	80	70	64	51	27	20	11	3	0	0
CT	93	86	82	78	75	69	61	55	50	40	32	25	20	14	9	4	1	0

# HRs for PFS and OS in Del19 and L858R Patients



Yang et al. ASCO 2014. Abstract 8004

1. Sequist et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327; 2. Wu et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213; 3. Mok et al. *N Engl J Med.* 2009;361:947; 4. Fukuoka et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866; 5. Yang et al. *Eur J Cancer.* 2011;(suppl 1):S633; 6. Maemondo et al. *N Engl J Med.* 2010;362:2380; 7. Inoue et al. *Ann Oncol.* 2013;24:54; 8. Mitsudomi et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:121; 9. Rosell et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:239; 10. TARCEVA® (erlotinib) prescribing information, 2013; 11. Zhou et al. *Lancet Oncol.* 2011;12:735; 12. Wu et al. *J Thorac Oncol.* 2013;8(suppl 2):P1.11-021.

# L'Afatinib doit-il être considéré comme le seul EGFR TKI conférant un bénéfice en survie?

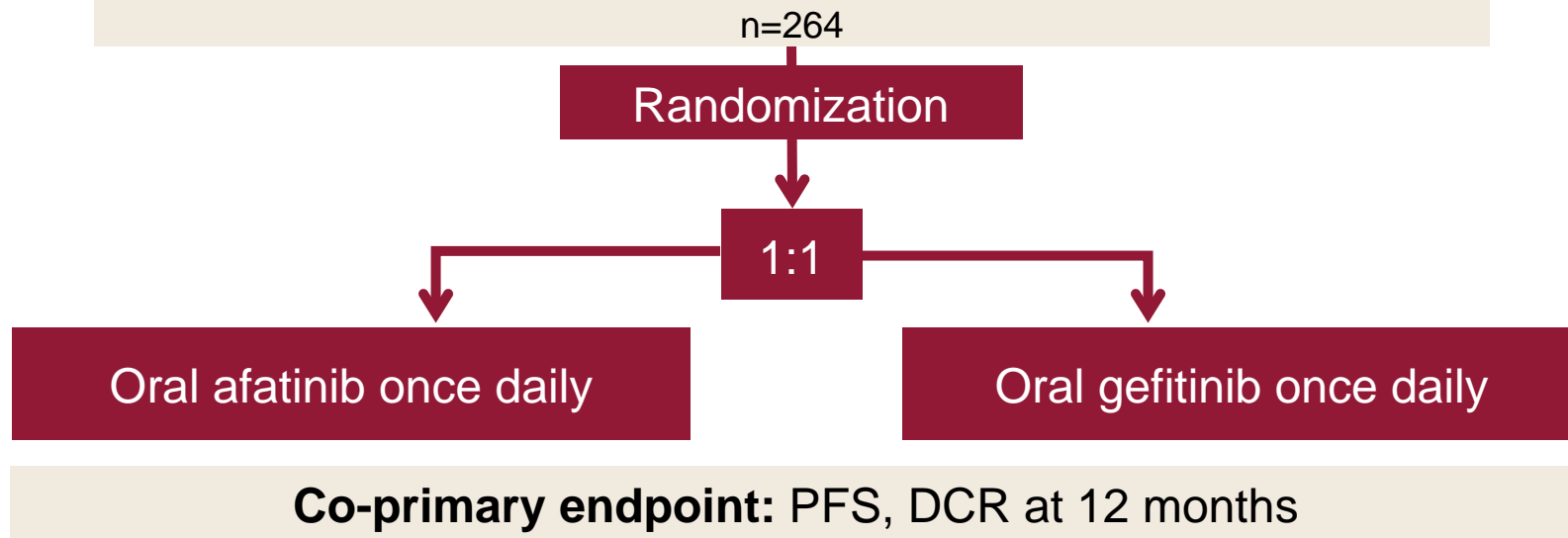
- ❑ Données informatives mais n'excluant pas un bénéfice similaire des autres EGFR TKI
  - Echantillon plus important en poolant LUX-Lung 3 & 6
  - Les patients dans le groupe Afatinib ont reçu des EGFR TKI post-progression avec une exposition prolongée
  
- ❑ Seuls, des essais comparatifs d'EGFR TKI 1ère vs. 2<sup>nd</sup> génération pourront répondre à cette question

# LUX-Lung 7: study design

A randomized, open-label, Phase IIb trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive advanced adenocarcinoma of the lung

Patients with:

- Adenocarcinoma of the lung
- Presence of EGFR mutation (del 19 and/or L858R) in the tumour tissue
- Stage IIIb/IV
- No prior treatment with chemotherapy for advanced/metastatic disease
- No prior treatment with EGFR inhibitors
- ECOG PS 0–1



# Impact des EGFR TKI de 2<sup>nd</sup> génération

- **Chez les patients mutés pré-traités, les EGFR TKI de 2<sup>nd</sup> génération n'ont pas montré d'effet convaincant**
- **Raisons de cet échec:**
  - **Forte fixation à l'EGFR Sauvage**
  - **Associée à une toxicité majorée**
  - **Impossibilité d'utiliser des doses ayant une action sur la mutation T790M**

- **Use of TKIs**

**1.1<sup>st</sup> line treatment with a TKI** (erlotinib, gefitinib or afatinib) is the preferred treatment of patients with tumors bearing an activating EGFR mutation (IA).

Patients with EGFR mutations and PS 3-4 may also be offered an EGFR TKI (IIA).

# EGFR TKIs Resistance

## Definition in EGFR mutant

### Primary Resistance

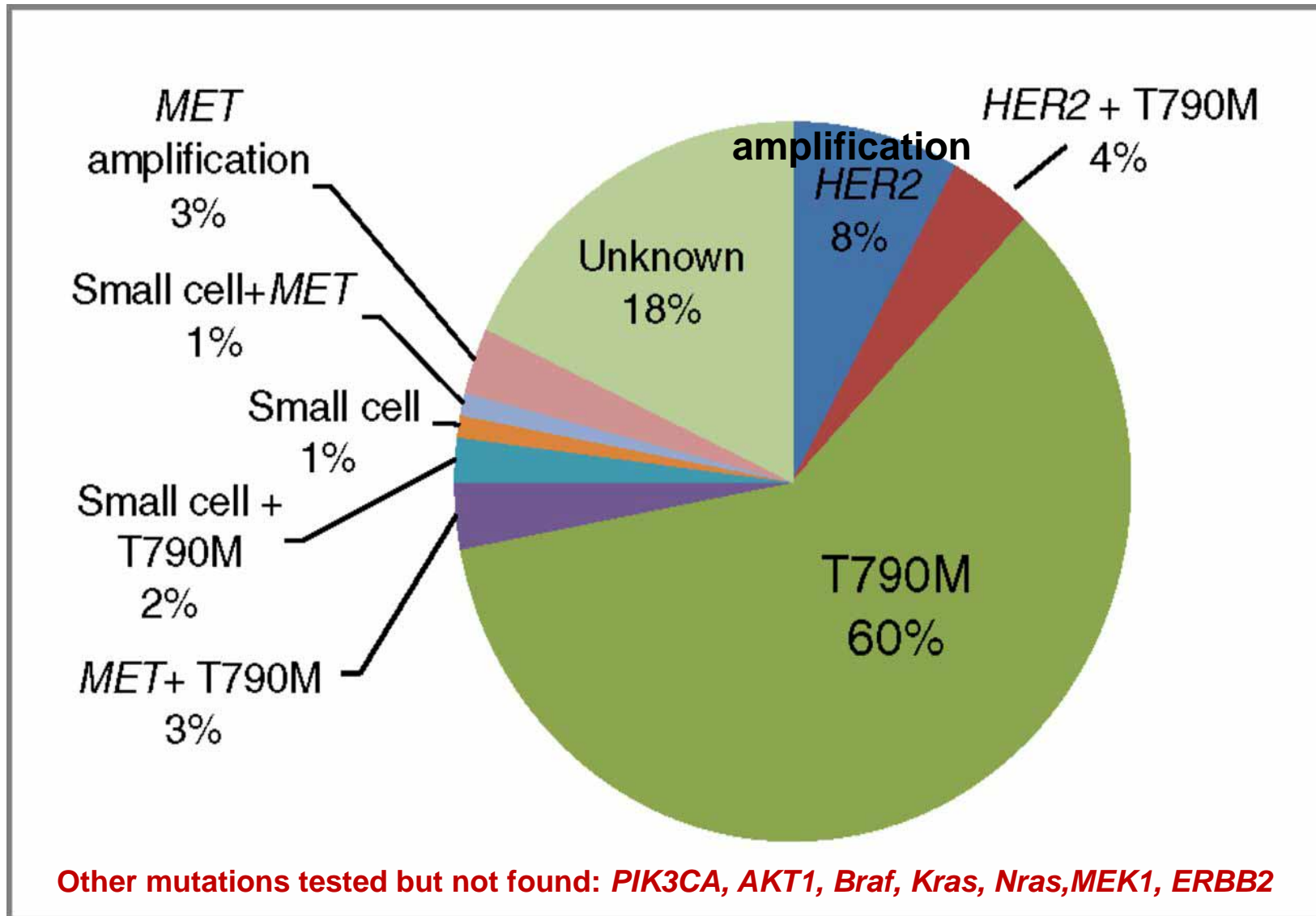
- Patients treated with EGFR TKI
- No clinical benefit under treatment
- Documented Progression under treatment or stable disease < 3 m

### Acquired Resistance

- Patients treated with EGFR TKI and 1 or 2 of the criteria below :
- One sensitizing mutation
- Objective Clinical benefit under treatment:
  - Objective response
  - Stable disease with symptoms improvement during > 6 m
- Progression under treatment within 30 days
- No systemic treatment since discontinuation of the TKI and start of a new treatment

Jackman D et al JCO 2010; 28: 357-360

## Relative frequency of acquired resistance mechanisms





# **EGFR TKI de 3<sup>ème</sup> génération**

**AZ9291 et Rociletinib (CO1686)**

## EGFR TKI de 3<sup>ème</sup> génération

- Actifs chez les patients avec mutations sensibilisatrices
- Ciblent également la mutation « Gate Keeper » T790M
- Epargnent les récepteurs EGFR non mutés sans toxicité majeure
- Encore en développement
  - AZD 9291 (AURA, FLAURA)
  - CO-1686 Rociletinib (TIGER)

# AURA study design – Phase I part

A Phase I/II, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and anti-tumour activity of ascending doses of AZD9291 in patients with advanced NSCLC who have progressed following prior therapy with an EGFR-TKI agent

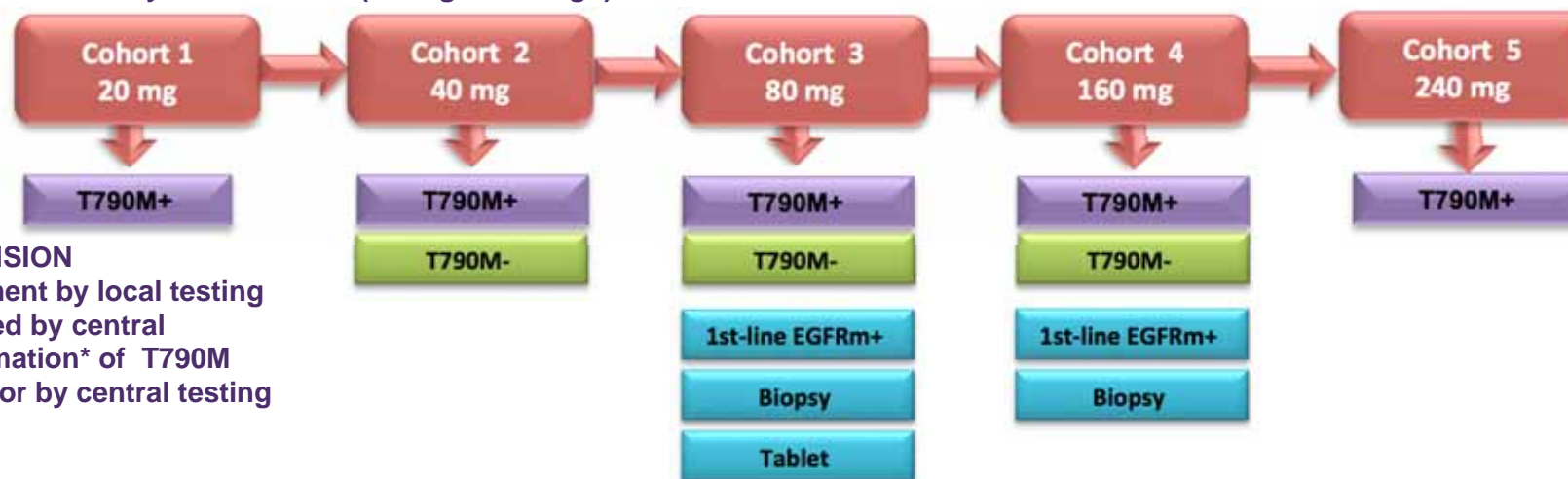
AURA		Status
Phase I: dose escalation and expansion	Primary objectives: safety and tolerability of AZD9291 in EGFR-TKI-refractory patients Secondary objectives: MTD, pharmacokinetics and preliminary efficacy of AZD9291 determined	Ongoing, almost complete

## PART 1

Escalation and expansion cohorts

### ESCALATION

Not preselected by T790M status (rolling six design)



### EXPANSION

Enrolment by local testing followed by central confirmation\* of T790M status or by central testing alone

\*cobas® EGFR Mutation Test (Roche Molecular Systems). Tissue and plasma samples will be collected so as to understand: a) the utility of multiple sample types for the identification of T790M+ tumours, b) the molecular evolution of the disease

NCT01802632, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)  
Ranson M et al. Presentation MO21.12, WCLC congress, Sydney, 2013

EGFRm+, EGFR mutation-positive; EGFR-TKI, EGFR tyrosine kinase inhibitor;  
MTD, maximum tolerated dose; NSCLC, non-small cell lung cancer;  
PK, pharmacokinetics; RP2D, recommended Phase II dose;  
T790M+, T790M mutation-positive; T790M-, T790M mutation-negative

**Original Article**

# **AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer**

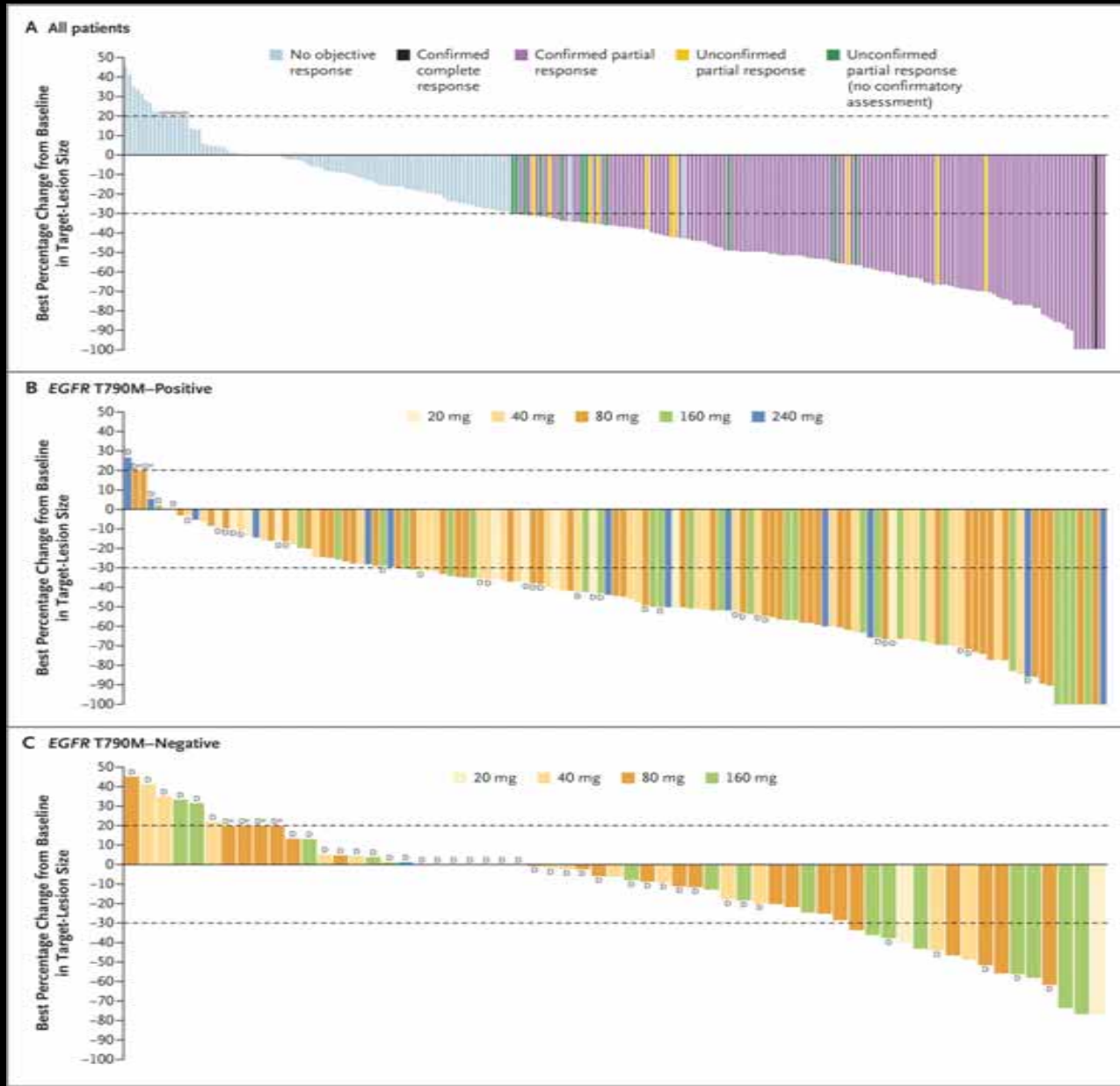
Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., James Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., David Planchard, M.D., Ph.D., Yuichiro Ohe, M.D., Suresh S. Ramalingam, M.D., Myung-Ju Ahn, M.D., Ph.D., Sang-We Kim, M.D., Ph.D., Wu-Chou Su, M.D., Leora Horn, M.D., Daniel Haggstrom, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Joo-Hang Kim, M.D., Ph.D., Paul Frewer, M.Sc., Mireille Cantarini, M.D., Kathryn H. Brown, Ph.D., Paul A. Dickinson, Ph.D., Serban Ghiorghiu, M.D., and Malcolm Ranson, M.B., Ch.B., Ph.D.

N Engl J Med  
Volume 372(18):1689-1699  
April 30, 2015

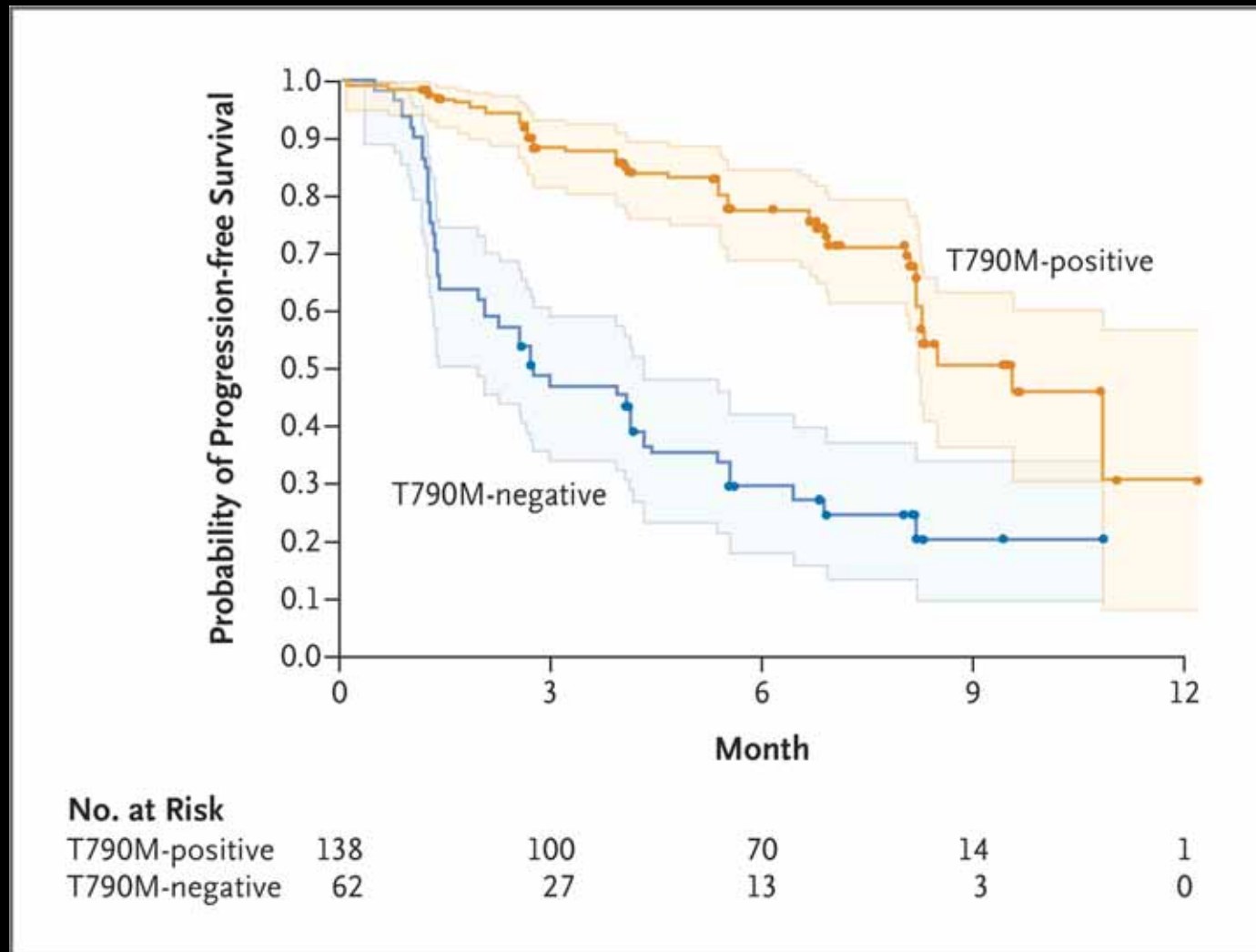


The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Best Percentage Change in Target-Lesion Size.



## Progression-free Survival According to Status with Respect to *EGFR* T790M.



Jänne PA et al. N Engl J Med 2015;372:1689-1699



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Phase I AURA Tolerance

Presented by Prof M Ranson at IALC 15th World Conference on Lung Cancer 2013

## Summary of adverse events

- 89 patients have received at least one dose of AZD9291 (data cut-off 27 September)
- No DLTs seen at dose levels of 20–160 mg/day
- There have been no dose reductions to date
- Rash and diarrhoea were mostly mild

	Number of patients without event	Number of patients with event			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Rash	73	15	1	0	16
Diarrhoea	74	13	1	1	15

## AZ9291-OSIMERTINIB-TAGRISO



FRIDAY, NOVEMBER 13, 2015

### TODAY IN ONCOLOGY

[FDA Approves Osimertinib for EGFR T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer After Progression on Prior EGFR-Blocking Therapy](#)



# **EGFR TKI de 3<sup>ème</sup> génération**

**Rociletinib (CO1686)**

Original Article

# Rociletinib in *EGFR*-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer

Lecia V. Sequist, M.D., M.P.H., Jean-Charles Soria, M.D., Ph.D., Jonathan W. Goldman, M.D., Heather A. Wakelee, M.D., Shirish M. Gadgeel, M.D., Andrea Varga, M.D., Vassiliki Papadimitrakopoulou, M.D., Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Geoffrey R. Oxnard, M.D., Rafal Dziadziuszko, M.D., Ph.D., Dara L. Aisner, M.D., Ph.D., Robert C. Doebele, M.D., Ph.D., Cathy Galasso, R.N., O.C.N., C.C.R.P., Edward B. Garon, M.D., Rebecca S. Heist, M.D., M.P.H., Jennifer Logan, N.P., Joel W. Neal, M.D., Ph.D., Melody A. Mendenhall, M.P.-C., Suzanne Nichols, R.N., Zofia Piotrowska, M.D., Antoinette J. Wozniak, M.D., Mitch Raponi, Ph.D., Chris A. Karlovich, Ph.D., Sarah Jaw-Tsai, Ph.D., Jeffrey Isaacson, Ph.D., Darrin Despain, M.S., Shannon L. Matheny, Ph.D., Lindsey Rolfe, M.B., Ch.B., Andrew R. Allen, M.D., Ph.D., and D. Ross Camidge, M.D., Ph.D.

N Engl J Med

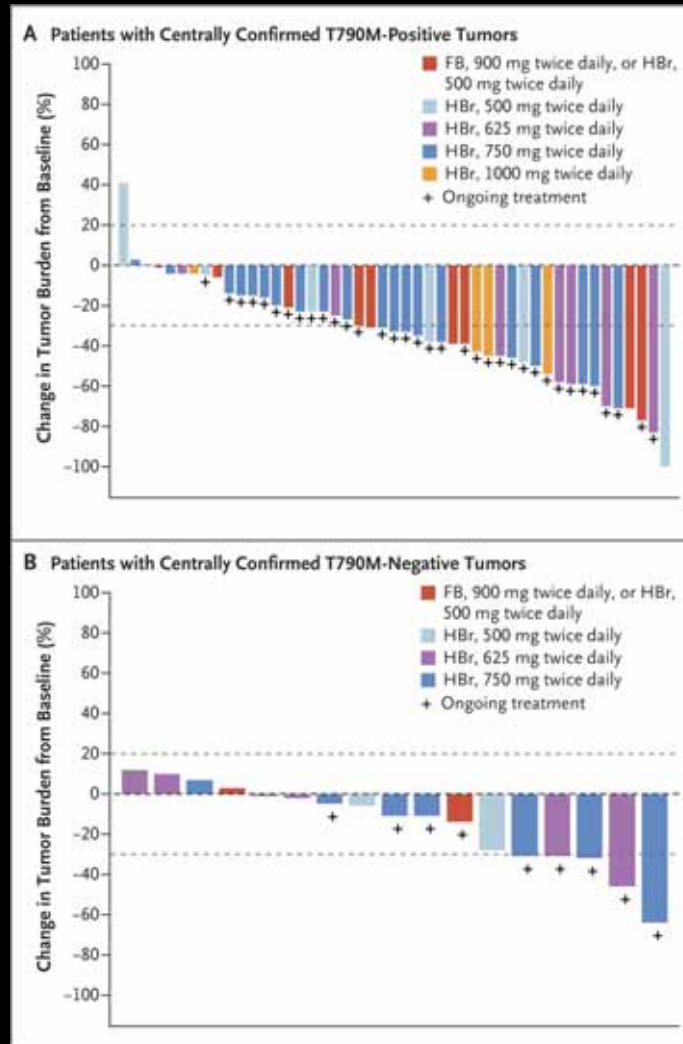
Volume 372(18):1700-1709

April 30, 2015



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Best Response to Rociletinib.



Sequist LV et al. N Engl J Med  
2015;372:1700-1709



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Treatment-Related Adverse Events in the 92 Patients Receiving Therapeutic Doses of Rociletinib, According to Event Grade.

**Table 4.** Treatment-Related Adverse Events in the 92 Patients Receiving Therapeutic Doses of Rociletinib, According to Event Grade.\*

Event	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	<i>number (percent)</i>			
Hyperglycemia†	43 (47)	14 (15)	9 (10)	20 (22)
Nausea	32 (35)	16 (17)	14 (15)	2 (2)
Fatigue	22 (24)	9 (10)	9 (10)	4 (4)
Diarrhea	20 (22)	16 (17)	4 (4)	0
Decreased appetite	18 (20)	10 (11)	7 (8)	1 (1)
Vomiting	13 (14)	9 (10)	2 (2)	2 (2)
QTc prolongation	11 (12)	3 (3)	3 (3)	5 (5)
Muscle spasms	10 (11)	9 (10)	0	1 (1)

\* Shown are events that occurred in at least 10% of the patients. Therapeutic doses of rociletinib were 900 mg twice daily of the free-base form and 500 mg twice daily, 625 mg twice daily, 750 mg twice daily, and 1000 mg twice daily of the hydrogen bromide salt form. Events were graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. One patient had a treatment-related grade 4 event (hypokalemia), and there were no treatment-related grade 5 events. QTc denotes QT interval corrected for heart rate.

† Hyperglycemia includes the combined terms of increased blood glucose level, glucose intolerance, impaired glucose tolerance, and hyperglycemia.

Sequist LV et al. N Engl J Med 2015;372:1700-1709



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

**Rociletinib (CO1686)**

# Rociletinib (CO1686)

- **15 Novembre 2015:**

- **FDA: PDFUA**

- **EMA: CHMP**

# **EGFR-TKIs dans le traitement du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules de stade IV: Synthèse-conclusion**

- **L'étude des biomarqueurs associés aux cancers bronchiques a révolutionné la prise en charge**
- **Les EGFR mutés doivent être traités par des TKI dès la 1<sup>ère</sup> ligne**
  - Les TKI de 2<sup>ème</sup> génération ne sont pas supérieurs à ceux de 1<sup>ère</sup> génération
  - Le profil de tolérance des EGFR TKI de 1<sup>ère</sup> génération diffère
  - Les EGFR TKI de 2<sup>ème</sup> génération semblent plus toxiques
  - A progression, identifier le mécanisme associé est important
- **Les TKI de l'EGFR sont aussi efficaces chez les mutés en 2<sup>ème</sup> voire 3<sup>ème</sup> ligne**
- **En cas de progression lente et asymptomatique, le TKI peut être poursuivi (ASPIRATION)**
- **En 2<sup>ème</sup> ligne à progression symptomatique le TKI ne doit pas être continué avec la chimiothérapie (IMPRESS)**
- **En cas de progression associée à une mutation T790M, les TKI de 3<sup>ème</sup> génération seront le traitement de choix**
- **Des TKI de 4<sup>ème</sup> génération font l'objet d'études précoces actuellement**

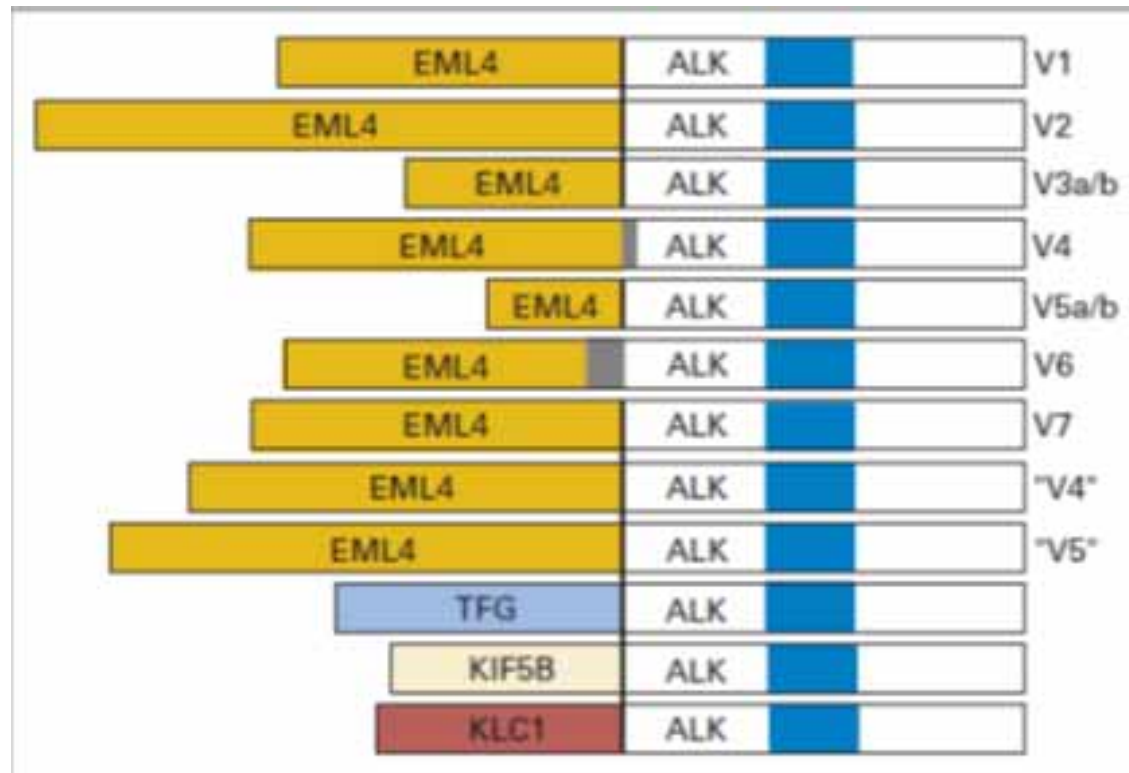
# **Les CBNPC mutés ou réarrangés de la Première à la Nième ligne**

**Réarrangements de ALK**



# Réarrangements de ALK

ALK: 5% des CBNPC, ROS1: 1%, RET: < 0.5%



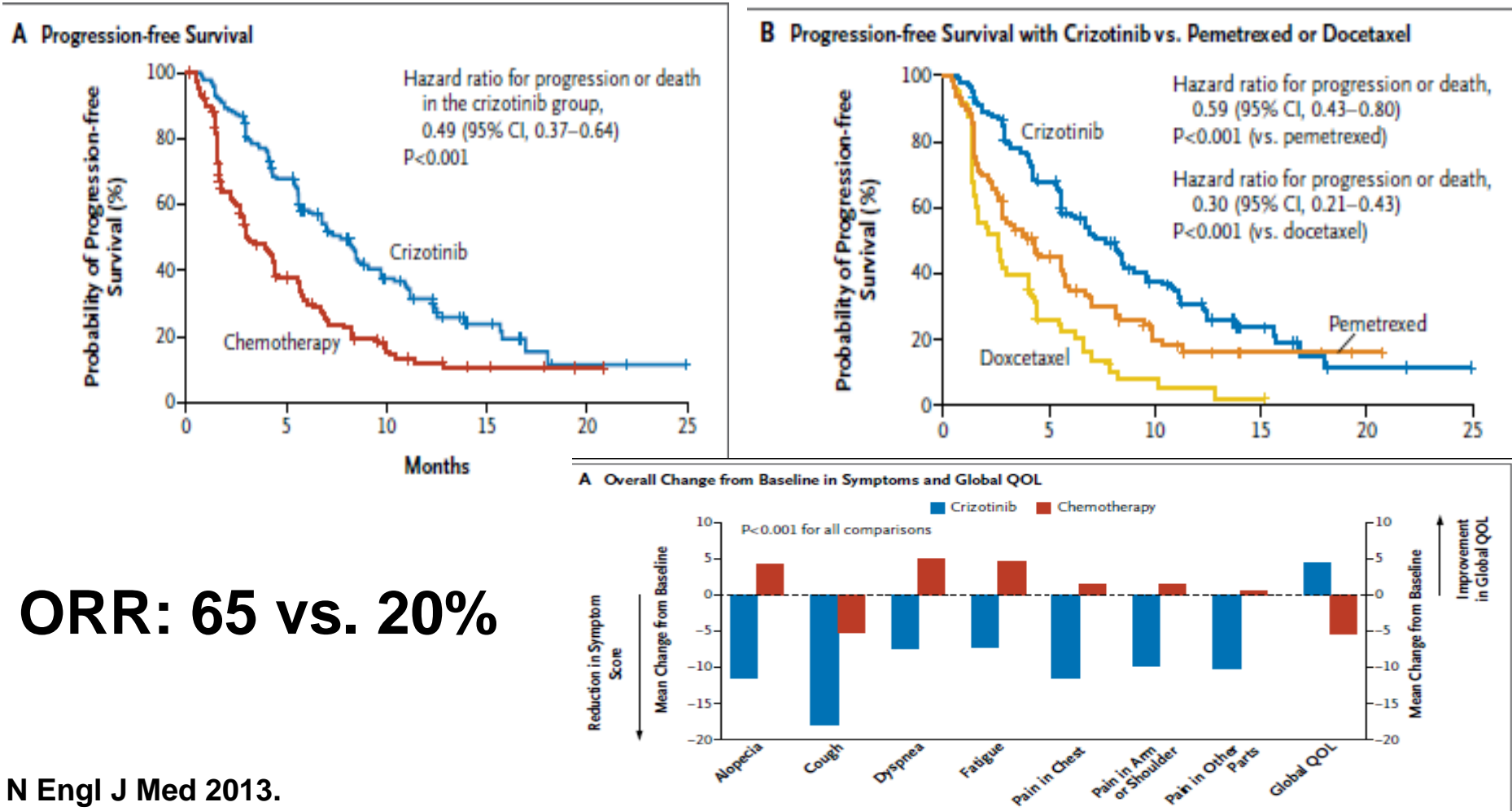
D'après Shaw AT et al . Principales protéines de fusion ALK dans le CBNPC. Les variants EML4-ALK, dont plus d'une vingtaine ont été identifiés, sont les plus fréquentes des protéines de fusion.

ORIGINAL ARTICLE

# Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer

Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D.,

- Phase III Crizotinib vs. Pemetrexed ou Docetaxel, 347 patients, 2nd ligne.
  - Objectif Principal: PFS (Cross-over possible)



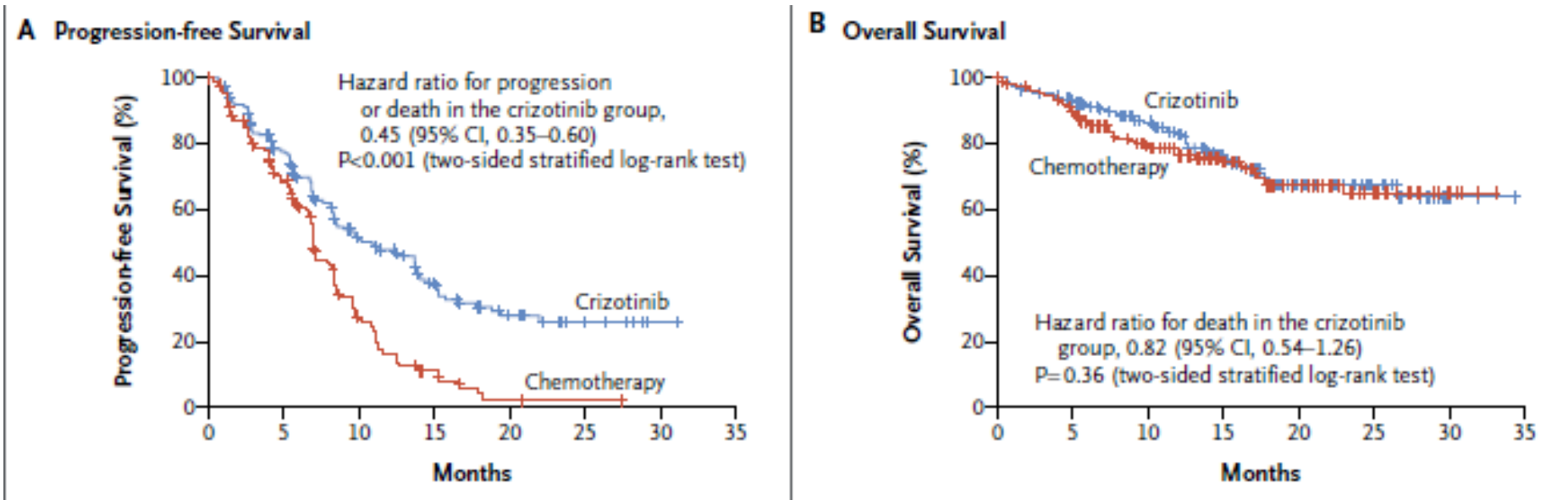
**ORR: 65 vs. 20%**

ORIGINAL ARTICLE

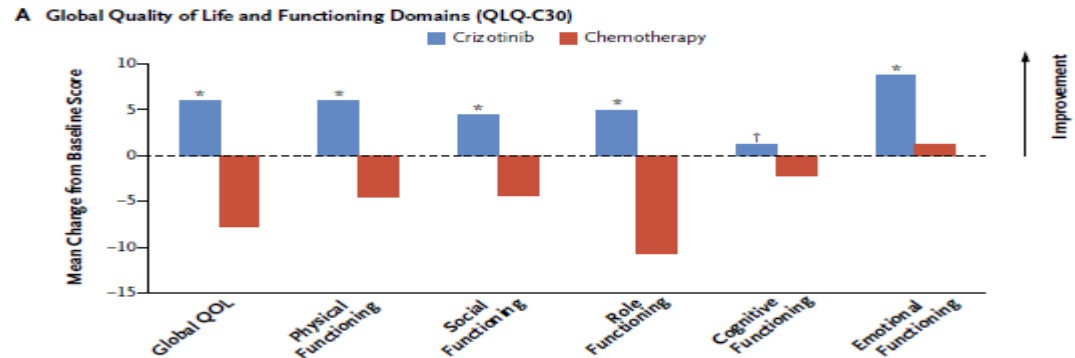
# First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer

Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Tony Mok, M.D.,

- Phase III Crizotinib vs. Pemetrexed/Platine, 343 patients, 1ère ligne.
  - Objectif Principal: PFS (Cross-over possible)



**ORR: 74 vs. 45%**



Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort

*Julien Mazières, Gérard Zalcman, Lucio Crinò, Pamela Biondani, Fabrice Barlesi, Thomas Filleron.*

- Etude monobras: 31 patients,
- 30 pré-traités,
  - 24 à base de Pemetrexed

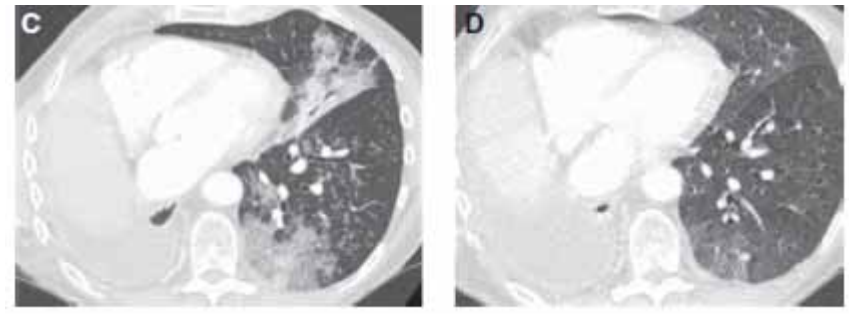
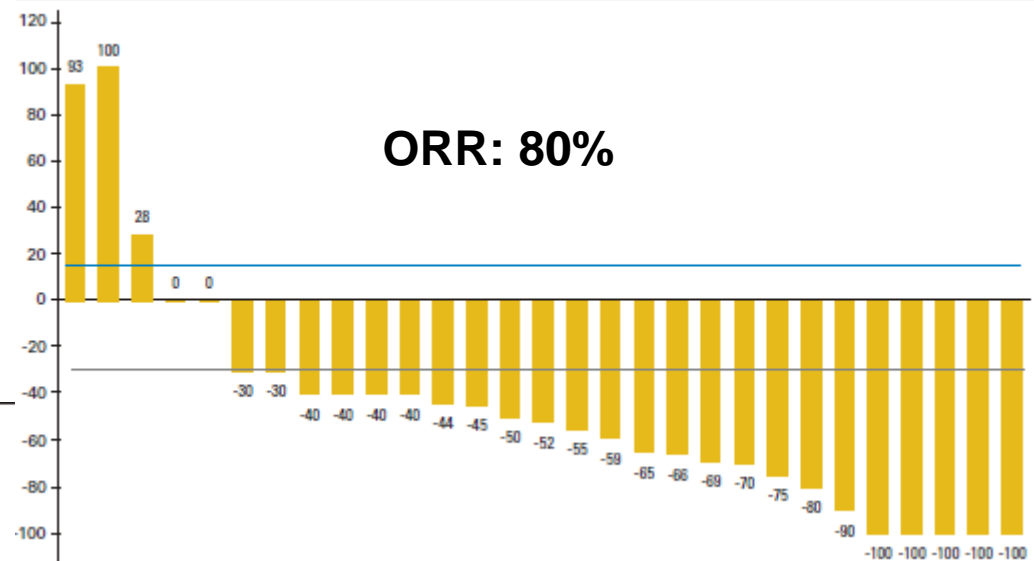
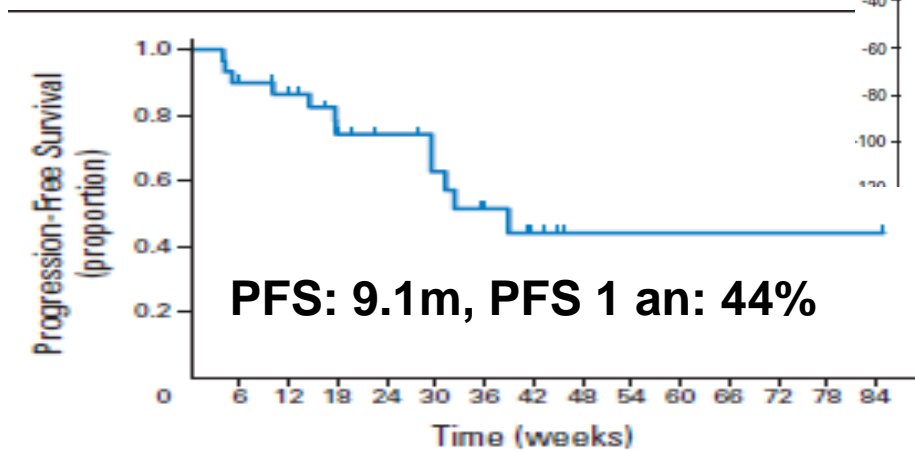


Fig 5. Progression-free survival on crizotinib in patients with lung cancer with an ROS1 rearrangement.

# **Les CBNPC mutés ou réarrangés de la Première à la Nième ligne**

**Réarrangements de ALK**

**Après progression sous Crizotinib**

# ALK réarrangés Crizotinib résistants

- De façon similaire aux EGFR mutés:
  - Les ALK réarrangés développent des résistances
  - Le plus souvent liées à des mutations émergentes
- De nouvelles molécules sont en cours d'évaluation dans ces situations et même dès la 1<sup>ère</sup> ligne
  - Céritinib: 55% de taux de réponse post-Crizotinib, 70% naïfs
    - Des essais vs. Chimiothérapie sont en cours (1<sup>ère</sup> et 2<sup>nd</sup> ligne)
    - Approuvé en 2<sup>nd</sup> ligne aux USA, en cours au niveau européen
  - Alectinib:
    - 93% de taux de réponse post-chimio (patients Crizotinib naïfs)
    - 55% de taux réponse chez les Crizo résistants y compris cérébro-ménigés
  - AP26113:
    - 63% de taux de réponse chez les crizo résistants (60% sur mé tastases cérébrales)
  - PF06463

# Les CBNPC mutés ou réarrangés de la Première à la Nième ligne

- Il est nécessaire d'obtenir la caractérisation moléculaire des CBNPC stages III ou IV
- Mutations de l'EGFR et translocation ALK au minimum
- Les implications thérapeutiques sont importantes en monothérapie
  - ITK de l'EGFR dès la première ligne
  - Crizotinib en cas de réarrangement ALK ou ROS1 en 2<sup>nd</sup> ligne
- Compte tenu de la relative rareté de ces anomalies, l'inclusion dans des essais thérapeutiques est préférable car beaucoup reste à faire