

Ciblage de T790M, MET et ROS1

Denis MORO-SIBILOT



Ciblage de T790M



Les ITK traitement de première ligne des patients EGFR mutés

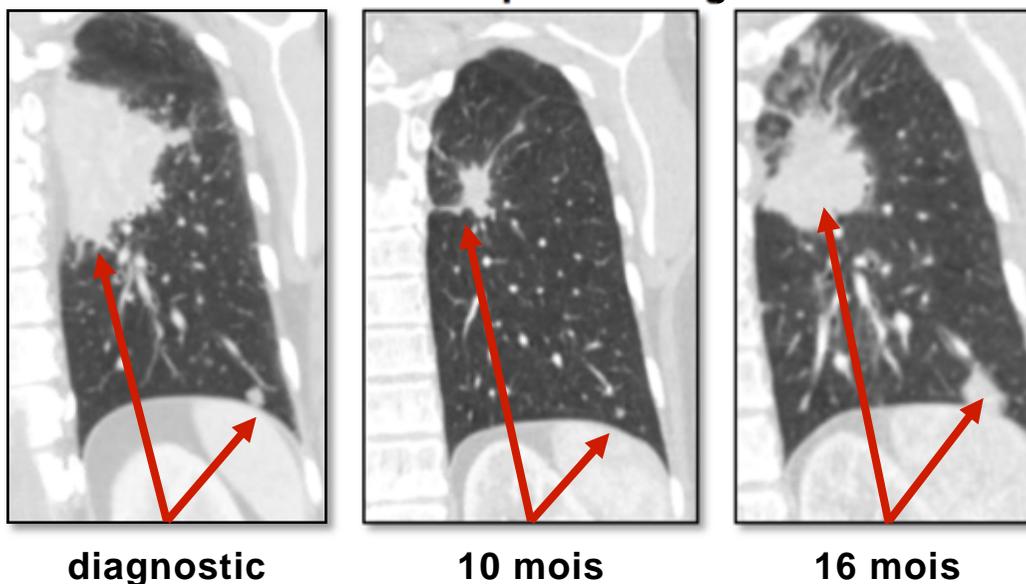
Auteur	Etude	ttt	N (EGFR mutant)	RO%	SSP Médiane, mois	SG Médiane, mois
Mok et al.	IPASS	Gefitinib	261	71.2% vs 47.3%	9.8 vs 6.4	21.6 vs 21.9
Han et al.	First-SIGNAL		42	84.6% vs 37.5%	8.4 vs 6.7	27.2 vs 25.6
Mitsudomi et al.	WJTOG 3405		177	62.1% vs 32.2%	9.2 vs 6.3	35.5 vs 38.8
Maemondo et al.	NEJGSG002		230	73.7% vs 30.7%	10.8 vs 5.4	30.0 vs 23.6
Zhou et al.	OPTIMAL	Erlotinib	154	83% vs 36%	13.1 vs 4.6	22.6 vs 28.8
Rosell et al.	EURTAC		174	54.5% vs 10.5%	9.2 vs 5.4	19.3 vs 19.5
Yang et al.	LUX-Lung 3	Afatinib	345	56% vs 23%	13.6 vs 6.9	31.6 vs 28.2
Wu et al.	LUX-Lung 6		364	67% vs 23%	11.0 vs 5.6	23.6 vs 23.5

Mok et al. *N Engl J Med* 2009;361:947-57;
 Han et al. *J Clin Oncol.* 2012;30:1122-8;
 Mitsudomi et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:121-8;
 Maemondo et al. *N Engl J Med.* 2010;262:2380-88;
 Zhou et al. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-42; Rosell et al.
Lancet Oncol. 2012;13:239-46; Yang et al. ASCO 2012;
 Wu et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-22

La résistance au traitement de première ligne est un défi

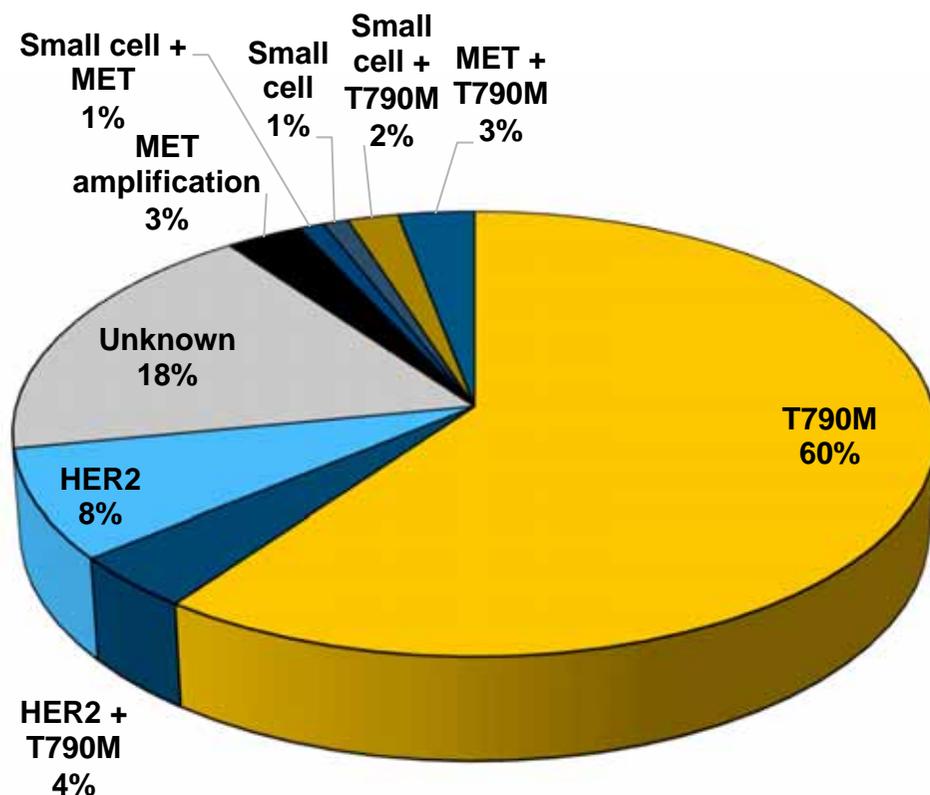
Etude	SSP médiane (mois)
IPASS (<i>EGFR</i> mutant, gefitinib) ¹	9.6
EURTAC (<i>EGFR</i> mutant, erlotinib) ²	9.7
LUX-Lung 3 (<i>EGFR</i> mutant, afatinib) ³	11.1
OPTIMAL (<i>EGFR</i> mutant, erlotinib) ⁴	13.1

erlotinib première ligne



1. Mok et al. *N Engl J Med.* 2009;361:947-57; 2. Rosell et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46; 3. Sequist et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-34; 4. Zhou et al. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-42

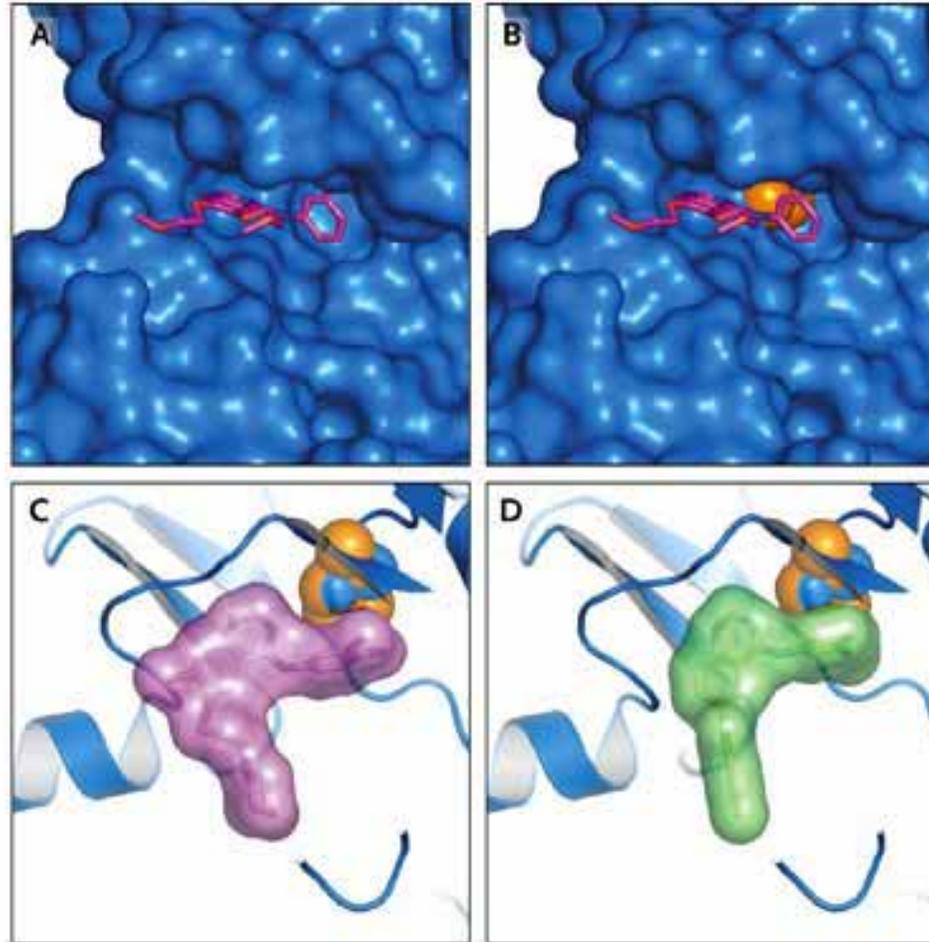
La mutation *T790M* est la principale cause de résistance aux ITK EGFR



- Environ 60% des patients progressent du fait de l'émergence de la mutation *T790M*¹
- L'incidence de la *T790M* est d'environ 70% en association avec d'autres mutations¹

1. Yu et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2240-47

Mutation T 790M : critère prédictif de la résistance



Traitements à progression après ITK

- Chimiothérapie (IMPRESS)¹
- Monothérapie avec un ITK 2G ^{2-3,5}
- Afatinib + cetuximab⁴
- Retraitement avec in ITK 1G après une CT

1. Mok et al. Presented at: ESMO Annual Meeting. Madrid, Spain. 26–30 Sep 2014; 2. Sequist et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:3076-83; 3. Yang et al. *J Thorac Oncol*. 2013;8(Suppl 2):O03.05; 4. Janjigian et al. *Cancer Discov*. 2014;4:1036-45; 5. Reckamp et al. *Cancer*. 2014;120:1145-54

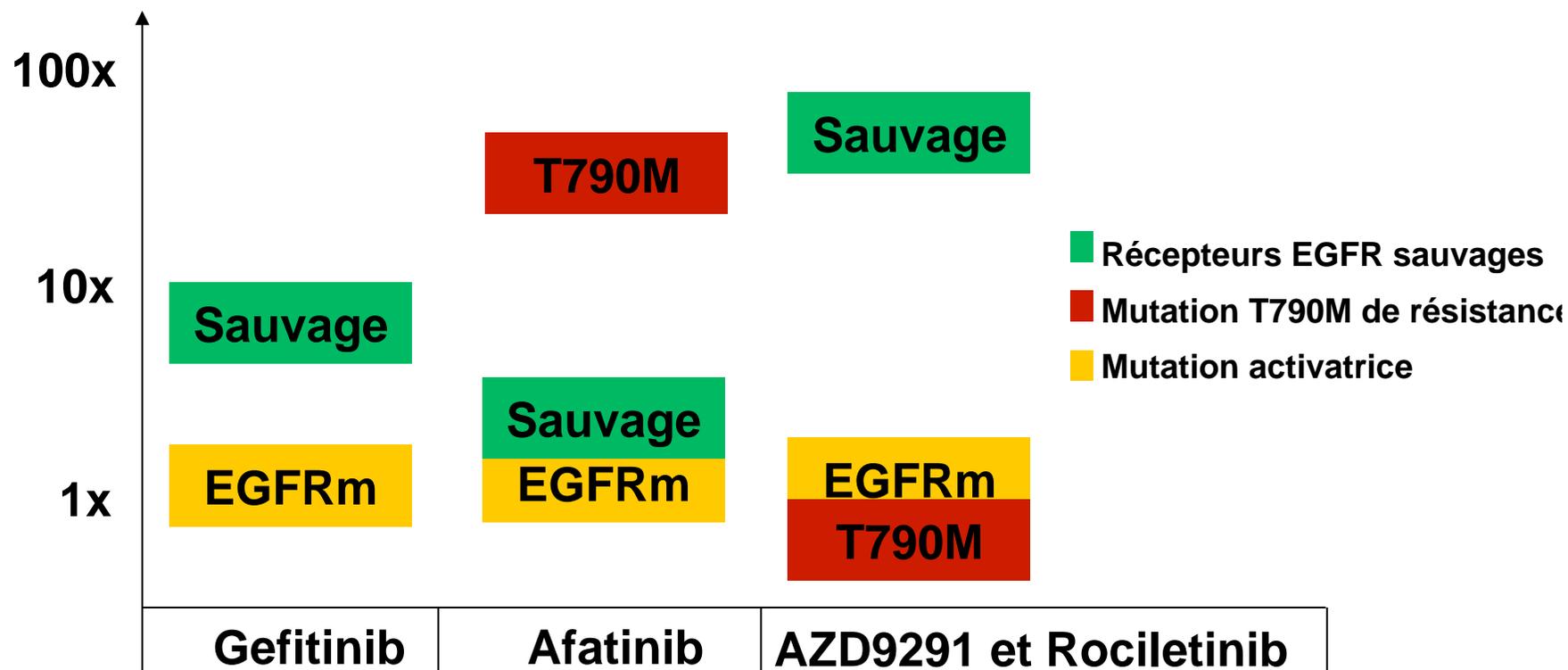
ITK 2G décevants dans les tumeurs T790M+

ITK 2G	Patients T790M+, n	Réponse Objective (RC+RP), %	SSP Médiane
Neratinib (HKI-272) ¹	12	0	NR
Afatinib (BIBW-2992) ²	14	14	2.9 mois
Afatinib + cetuximab ³	71	32	4.8 mois
Dacomitinib (PF-299804) ⁴	6	0	7 sem

Activité limitée des ITK 2G dans les tumeurs résistantes

1. Sequist et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:3076-83; 2. Yang et al. *J Thorac Oncol*. 2013;8(Suppl 2):O03.05;
3. Janjigian et al. *Cancer Discov*. 2014;4:1036-45; 4. Reckamp et al. *Cancer*. 2014;120:1145-54

Affinité respective des ITK de 1^{re}, 2^e et 3^e génération vis-à-vis des récepteurs EGFR sauvages, avec mutation activatrice ou mutation T790M de résistance



Rociletinib et AZD9291

	Rociletinib ¹		AZD9291 ²	AZD9291 ³	AZD9291 ⁴
	TIGER-X Phase 1/2 (N=119)	TIGER-X Phase 1/2 (N=236)	AURA Phase 1 (N=252)	AURA Phase 2 Ext (N=201)	AURA2 Phase 2 (N=210)
Dose	500 mg BID	625 mg BID	20–240 mg	80 mg	80 mg
Age médian, années	63	64	60	62	64
Femmes, %	71	64	62	66	70
Inclusions US, %	81	84	NR	NR	NR
Asiatiques, %	16	20	60	57	63
PS grade 0, %	25	28	NR	34	40
Lignes antérieures	3	2	3	2	2
Prétraité ITK , 1/>1, %	56/44	55/45	NR	NR	NR
ITK juste avant, %	74	84	NR	NR	NR
ATCD atteinte SNC %	40	42	NR	37	41

1. Sequist et al. 2015 ASCO Annual Meeting; 2. Janne et al. 2015 ELCC Annual Meeting;
3. Yang et al. 2015 WCLC Annual Meeting; 4. Ramalingam et al. 2015 WCLC Annual Meeting

Rociletinib et AZD9291

		Rociletinib ¹		AZD9291 ^{2,3}	AZD9291 ⁵	AZD9291 ⁶
		TIGER-X Phase 1/2 (N=119)	TIGER-X Phase 1/2 (N=236)	AURA Phase 1 (N=103)	AURA Phase 2 Ext (N=201)	AURA2 Phase 2 (N=210)
Dose		500 mg BID	625 mg BID	80 mg	80 mg	80 mg
T790M+	SSP, médiane, mois	8.0 10.3 (Pas d'atcd de meta SNC)		10.9 (Initial) 13.5 (extension)	NR	8.6
	RO, %	60	54	66	71% (Initial) 61% (extension)	71
T790M-	SSP, médiane, mois	5.6	NR	2.8 (N=62) ³	NR	N/A
	RO, %	37		21 (N=29)	NR	N/A

1. Sequist et al. 2015 ASCO Annual Meeting; 2. Janne et al. 2015 ELCC Annual Meeting;
 3. Janne et al. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99; 4. Sequist et al. *N Engl J Med.* 2015;372:1700-09;
 5. Yang et al. 2015 WCLC Annual Meeting; 6. Ramalingam et al. 2015 WCLC Annual Meeting

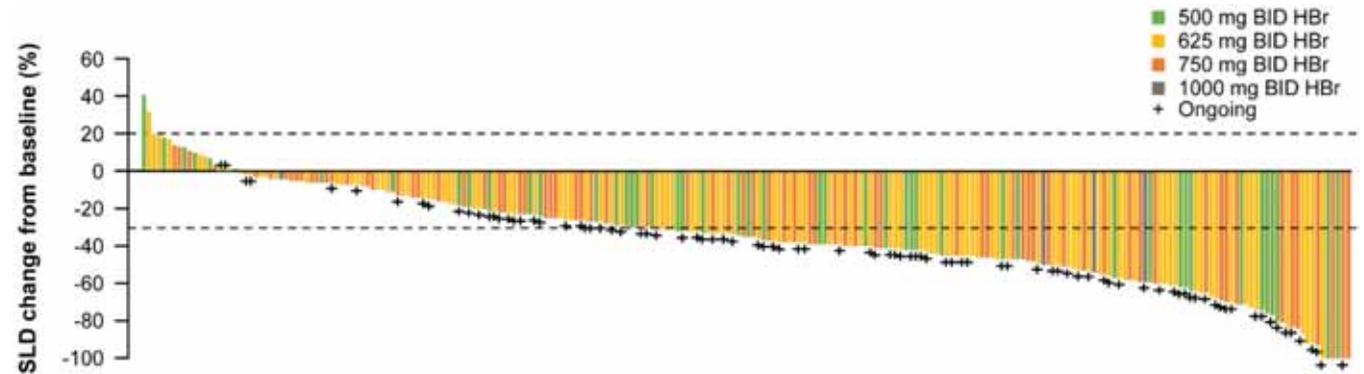
Rociletinib et AZD9291

	Rociletinib ¹		AZD9291 ^{2,3}	AZD9291 ⁴	AZD9291 ⁵
	TIGER-X Phase 1/2 (N=119)	TIGER-X Phase 1/2 (N=236)	AURA Phase 1 (N=103)	AURA Phase 2 Ext (N=201)	AURA2 Phase 2 (N=210)
Dose	500 mg	625 mg	80 mg	80 mg	80 mg
tous grades					
Hyperglycémie, %	35	45	4	1	1
Diarrhées, %	33	40	36	45	39
Rash, %	4	5	38	40	42
Stomatites, %	1	1	NR	NR	NR
Paronychie, %	0	0	NR	20	15
PID, %	0	1	3	4	2

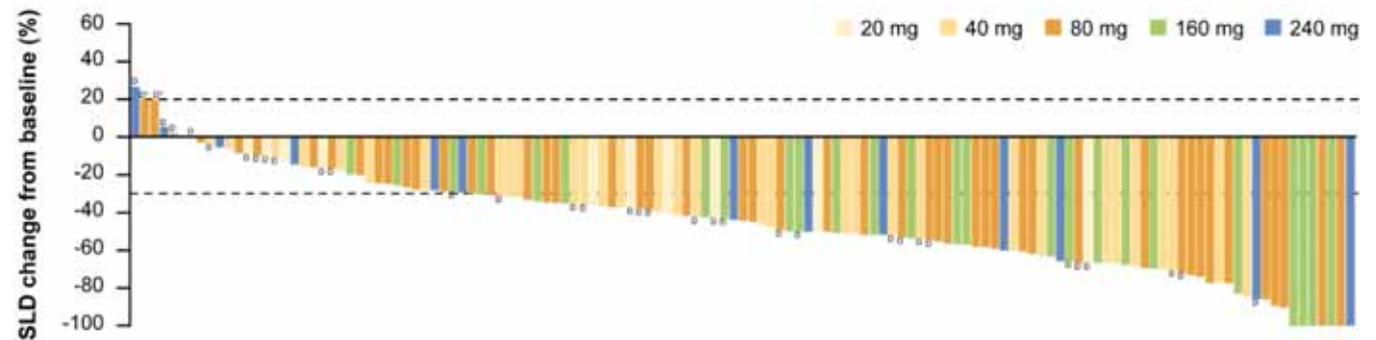
1. Sequist et al. 2015 ASCO Annual Meeting; 2. Janne et al. 2015 ELCC Annual Meeting;
 3. Janne et al. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99; 4. Yang et al. 2015 WCLC Annual Meeting;
 5. Ramalingam et al. 2015 WCLC Annual Meeting

Rociletinib et AZD9291 chez les patients T790M+

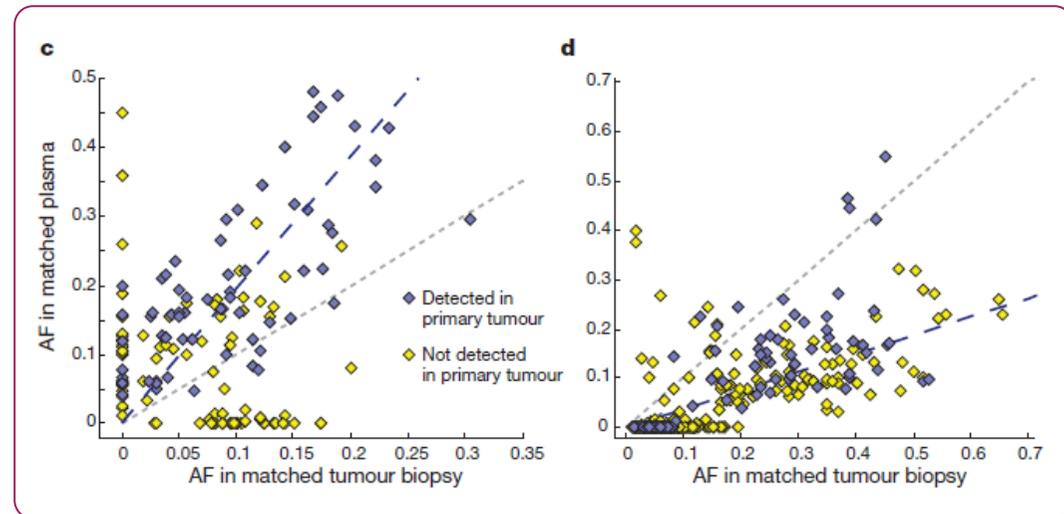
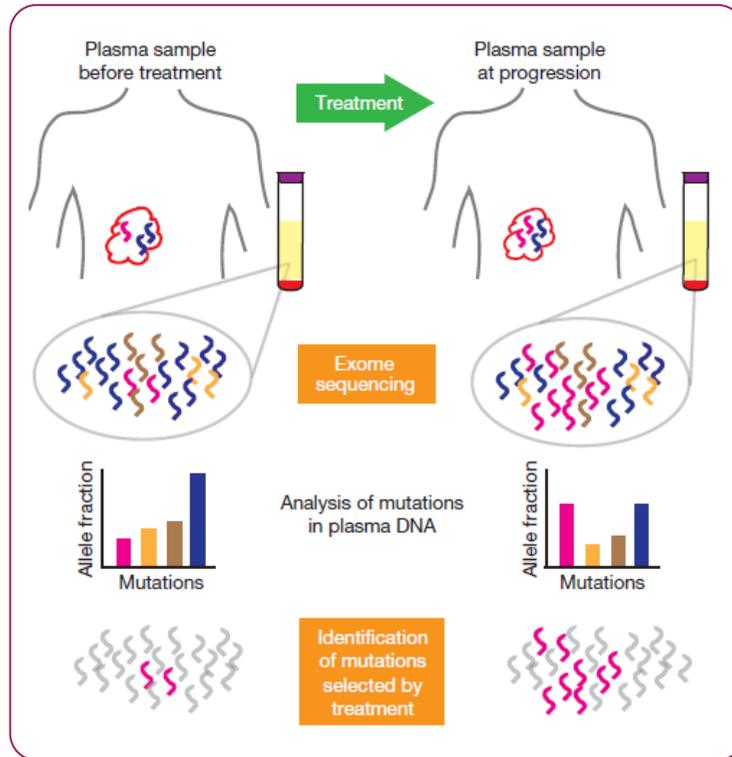
Rociletinib



AZD9291



Recherche de la T790M sur l'ADN circulant



T790M dans l'ADN circulant bonne sensibilité et spécificité

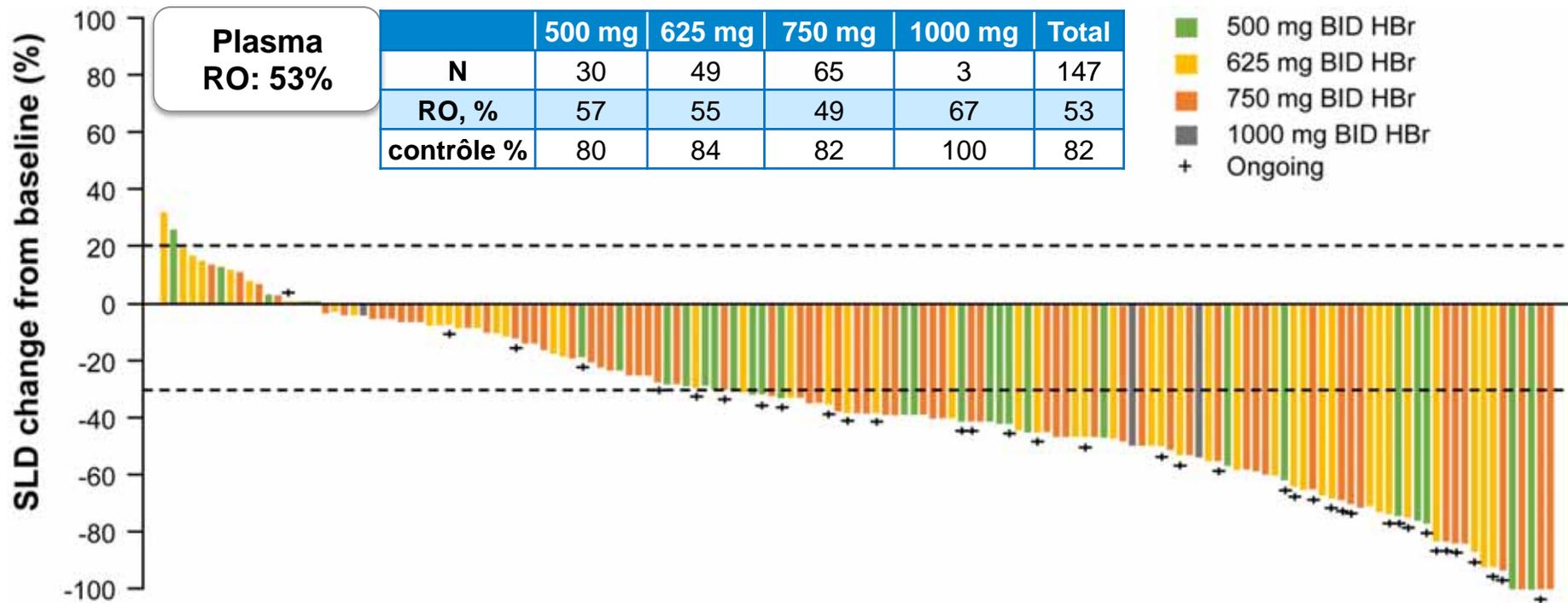
		biopsie*			Total
		Positif	Negatif	Inadequate	
Plasma*	Positif	155	23	12	190
	Negatif	37	12	8	57
Total		192	35	20	247

En prenant la biopsie comme référence:

T790M
81% (155/192)

Mutations activatrices
87% (193/221)

Réponse au rociletinib quand la T790 est positive sur le plasma



Résistance aux ITK 3G

AZD9291^{1,2}

- C797S: 32% (N=19)
- KRAS G12S
- Transformation CPC
- Amplification *MET*
- Amplification *HER2*

Rociletinib³

- Transformation CPC
- Amplification *MET*
- activation
 - FGFR3 & FGFR 4
 - PI3KCA
- Pas de C797S (N=29)

1. Thress et al. *Nat Med.* 2015;21:560-62; 2. Yu et al. *JAMA Oncol.* 2015 [Epub ahead of print];
3. Sequist et al. Abstract 8001 presented at: ASCO Annual Meeting 2015; Chicago, IL. May 31, 2015

Ciblage de MET



c-MET cible thérapeutique dans les CBNPC

La voie HGF/MET

- associée au caractère invasif
- régulée par les voies HIF et EGFR

Amplifications de MET associée à la résistance aux ITK de l'EGFR

HGF/MET impliqués dans la résistance aux inhibiteurs du VEGF

Pourquoi bloquer Met dans les CBNPC ?

Association de Met avec un mauvais pronostic

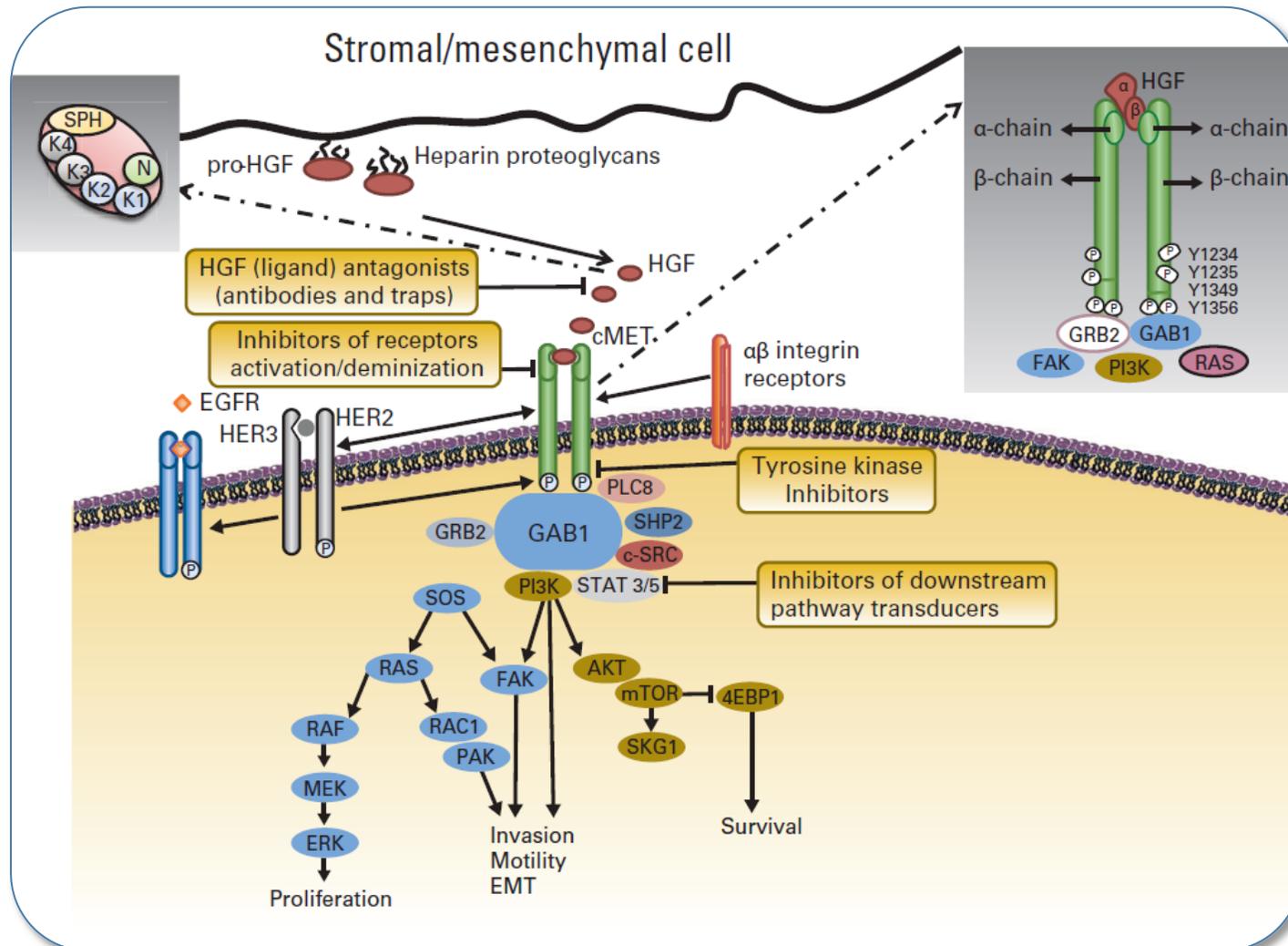
Activité de Met

- Surexpression dans environ 50% des CBNPC
- Mutation dans le domaine juxtamembranaire dans 2-4%
- Amplification
 - Non traités : 1-4%
 - Résistance ITK EGFR (mutés EGFR) : 5-20%

Associations avec d'autres traitements :

- Erlotinib-Met/EGFR cross-talk, rôle dans la résistance Met aux ITK EGFR
- Bevacizumab-Met actif dans l'hypoxie pour induire un état pro-angiogénique
- Chimiothérapie-MetMAb : bonne tolérance en association

Comment cibler la voie c-Met ?



Traitements ciblés de la voie HGF/c-Met

molécule	cible	type	développement
Antagonistes du ligand			
Ficlatuzumab (AV-299)	HGF	Anticorps monoclonal	I et II
Rilotumumab (AMG-102)	HGF	Anticorps monoclonal	II
TAK-701	HGF	Anticorps monoclonal	I
Inhibiteurs de récepteur			
Onartuzumab	c-Met	Anticorps monoclonal	II et III
LY2875358	c-Met	Anticorps monoclonal	II

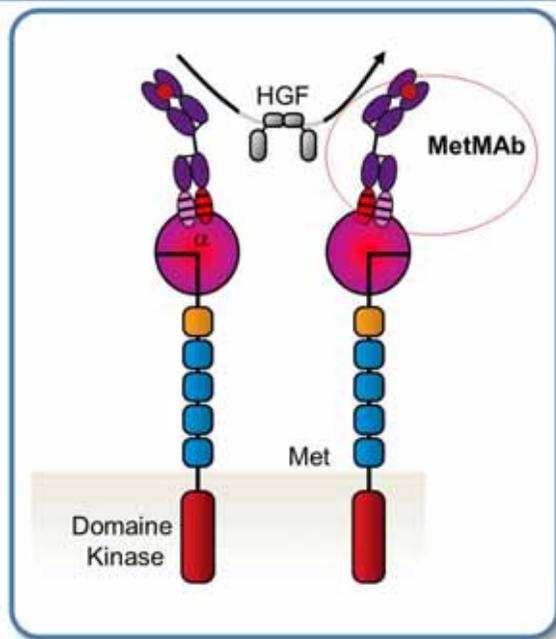
Traitements ciblés de la voie HGF/c-Met

molécule	cible	type	développement
ITK du récepteur			
tivantinib (ARQ-190)	c-Met	ITK	II et III
INC-290	c-Met	ITK	II
Cabozantinib (XL-184)	c-Met, Ret, Kit, FLT3, TIE2, VEGFR1-3	ITK	II
Foretinib (XL-880)	c-Met, RON, Kit, FLT3, TIE2, VEGFR1-3, PDGFR	ITK	II
crizotinib	c-Met, ALK	ITK	II et III
PF-04217903	c-Met, ALK	ITK	I
EMD-1214603	c-Met	ITK	I
MGCD-265	c-Met, RON, Kit, FLT3, TIE2, VEGFR1-3, PDGFR	ITK	I et II

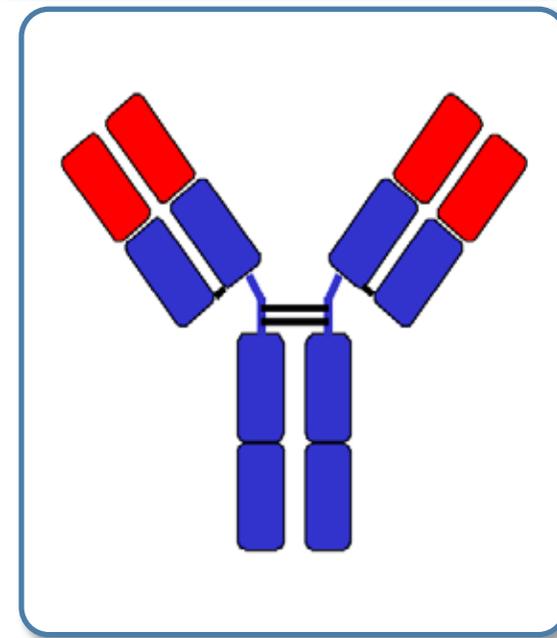
Traitements ciblés de la voie HGF/c-Met

molécule	cible	type	développement
ITK du récepteur			
AMG-208	c-Met, RON, TIE2, VEGFR1-3	ITK	I
AMG-337	c-Met	ITK	I
E-7050	c-Met	ITK	I et II
LY-2801-653	c-Met, VEGFR2	ITK	I
Inhibiteurs des voies d'aval			
OPB-31121	STAT3	Inhibiteur de phosphorylation de STAT3	I
OPB-51602	STAT3	Inhibiteur de phosphorylation de STAT3	I

Anticorps anti Met



- **MetMab** : anticorps recombinant humanisé monovalent produit chez E.coli
- **Cible** : MET- MetMab empêche l'activation dépendante du ligand



- **LY2875358** : anticorps IgG4 recombinant humanisé bivalent
- **Cible** : empêche l'activation dépendante du ligand
- Activité agoniste minimale
- Internalisation et dégradation de MET

Hypothèses d'essais cliniques

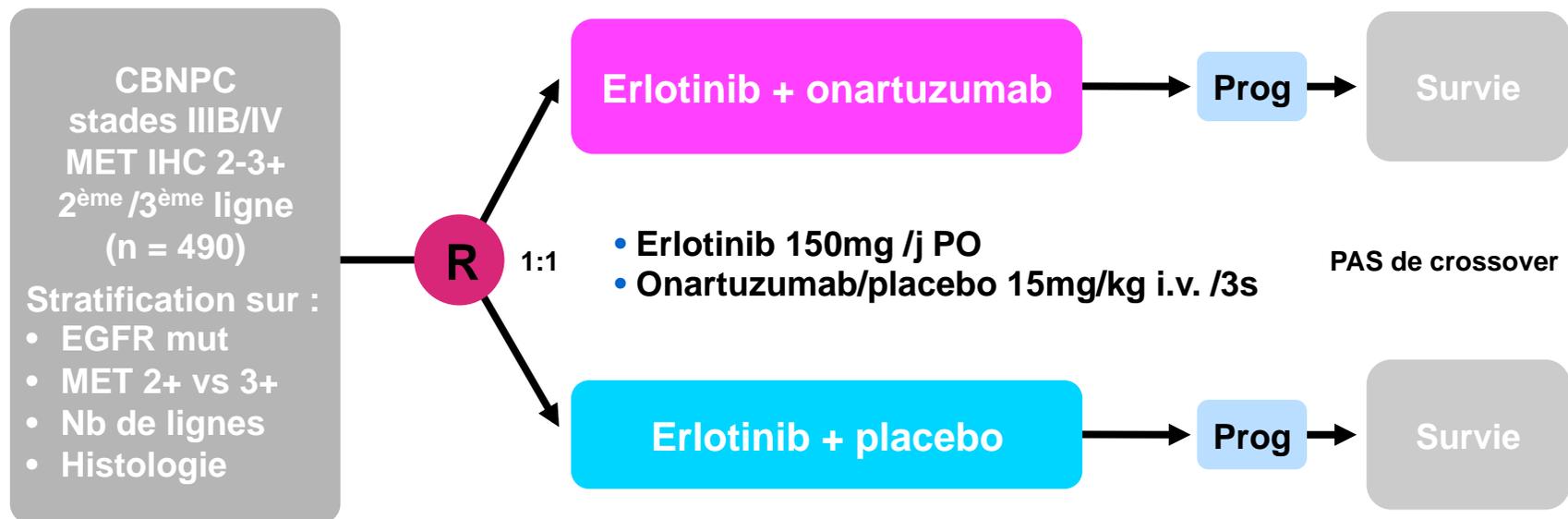
Associer Erlotinib– anti Met

- **Chez les mutés EGFR : retarder la résistance acquise**
- **En seconde ligne surmonter la résistance intrinsèque ou acquise à l'erlotinib**

Associer anti Met et chimiothérapie (taxane , pemetrexed, sels de platine)

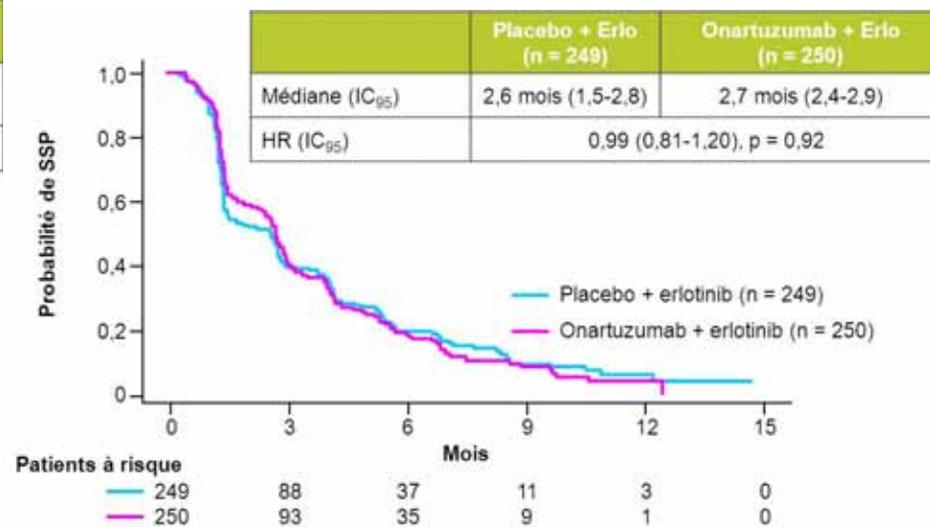
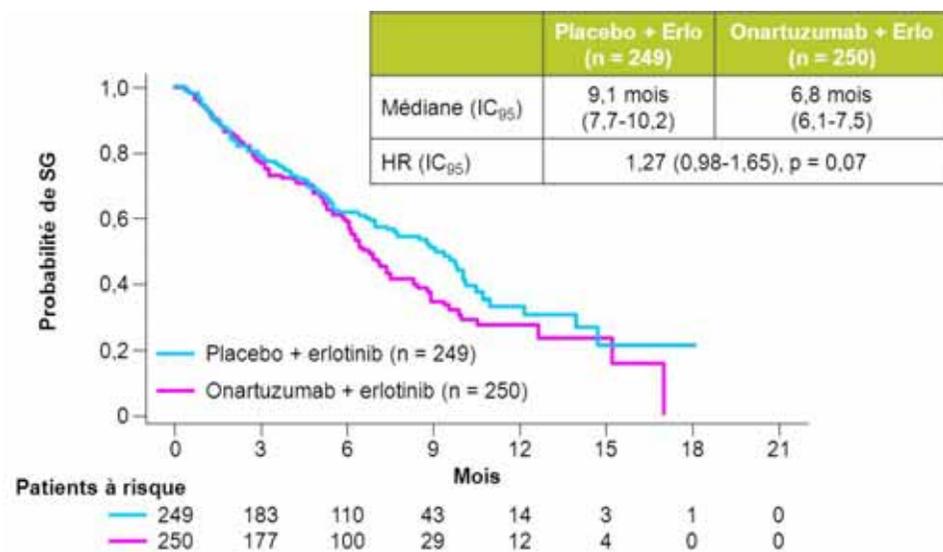
Associer anti Met et antiangiogènes

METLung (OAM4971g) : étude de phase III erlotinib-onartuzumab versus erlotinib-placebo dans les CBNPC de stades IIIb-IV prétraités



- Objectif principal : survie globale
- Objectifs secondaires : SSP, réponse, QoL, tolérance, pharmacocinétique
- Arrêt après la première analyse intermédiaire pour futilité

METLung (OAM4971g) : étude de phase III erlotinib-onartuzumab versus erlotinib-placebo dans les CBNPC de stades IIIb-IV prétraités



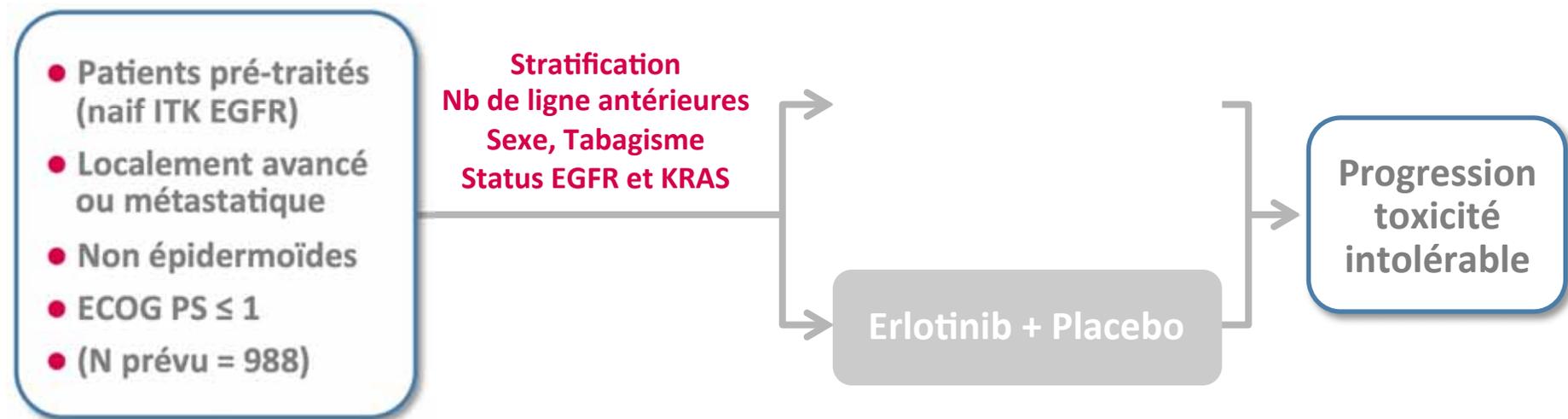
METLung (OAM4971g) : étude de phase III erlotinib-onartuzumab versus erlotinib-placebo dans les CBNPC de stades IIIb-IV prétraités

- Aucun signal en analyse de sous-groupe (y compris chez les EGFR mutés)
- Pas de confirmation des résultats de la phase II (Spigel, J Clin Oncol 2013)
- Mauvaise sélection des patients ?
 - IHC et nombre de copies sont de mauvais critères de sélection
 - Amplification de MET ? (3 %)
 - Seuil ?

Inhibiteurs de kinase anti MET

- Cabozantinib
- Tivantinib
- Crizotinib
- Foretinib

Tivantinib (ARQ 197) : Etude de phase III MARQUEE

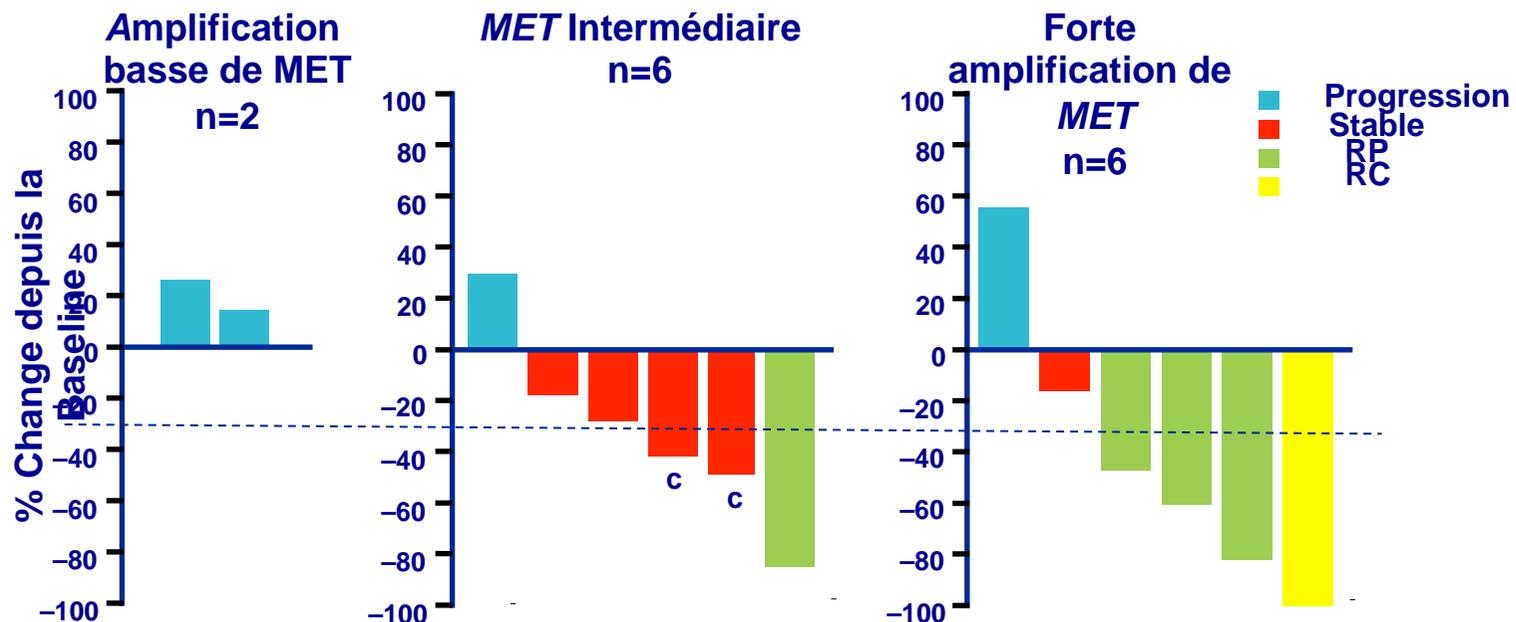


Analyse intermédiaire

- Amélioration de la SSP
- Pas d'atteinte de l'objectif principal : SG
- Arrêt pour futilité

Tumeurs avec amplification de MET : Etude de phase I du crizotinib

- Crizotinib , ITK avec activité anti ALK, ROS1 mais aussi *MET*
- Crizotinib 250 mg X 2 /jour Jusqu'à progression ou intolérance



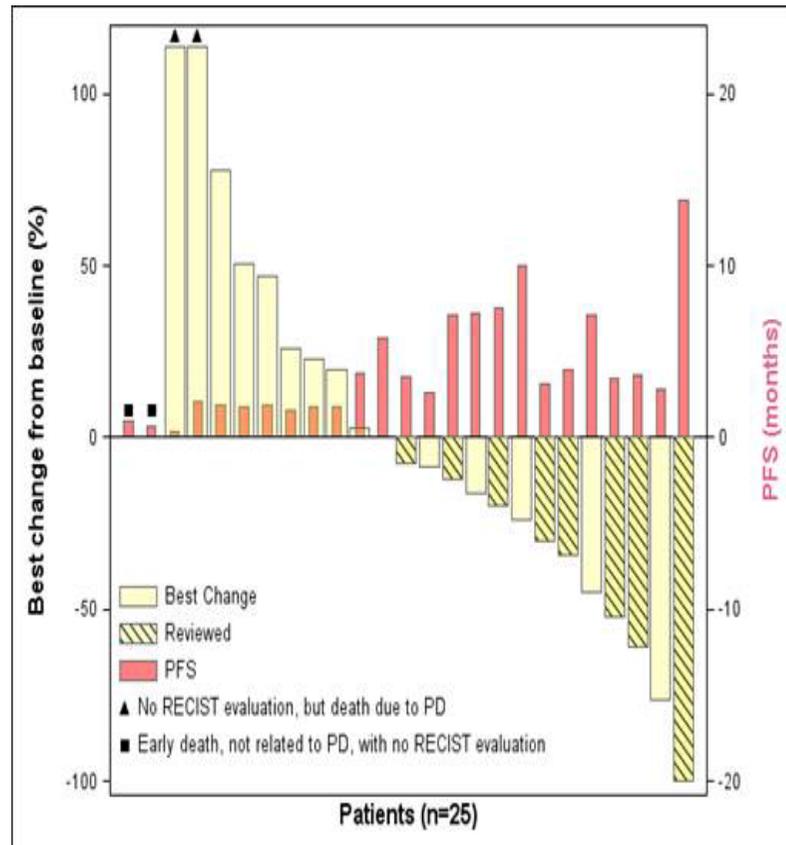
14 Patients CBNPC avancés avec amplification de c-MET en FISH
(2 bas; 6 intermédiaire; 6 haut)

Etude AcSé : Effet du traitement par crizotinib dans la cohorte avec amplification de Met

- **1550 patients screenés pour l'amplification de MET**
- **IHC 2+ ou 3+ confirmé par FISH**
- **Nombre de copies de Met ≥ 6**
- **113 patients avec amplification de Met (7,3%)**

Caractéristiques des patients traités	N=25
Homme	14 (56%)
Age médian (min-max)	59 (30 ; 92)
Adénocarcinome	21 (84%)
Fumeur (actif ou ex)	19 (76%)
Stade IV à l'inclusion	25 (100%)
Prétraité par chimiothérapie	24 (96%)
Prétraité par inhibiteur de l'EGFR	9* (36%)

Etude AcSé : Effet du traitement par crizotinib dans la cohorte avec amplification de Met



Réponse à 2 cycles et meilleure réponse sont équivalentes

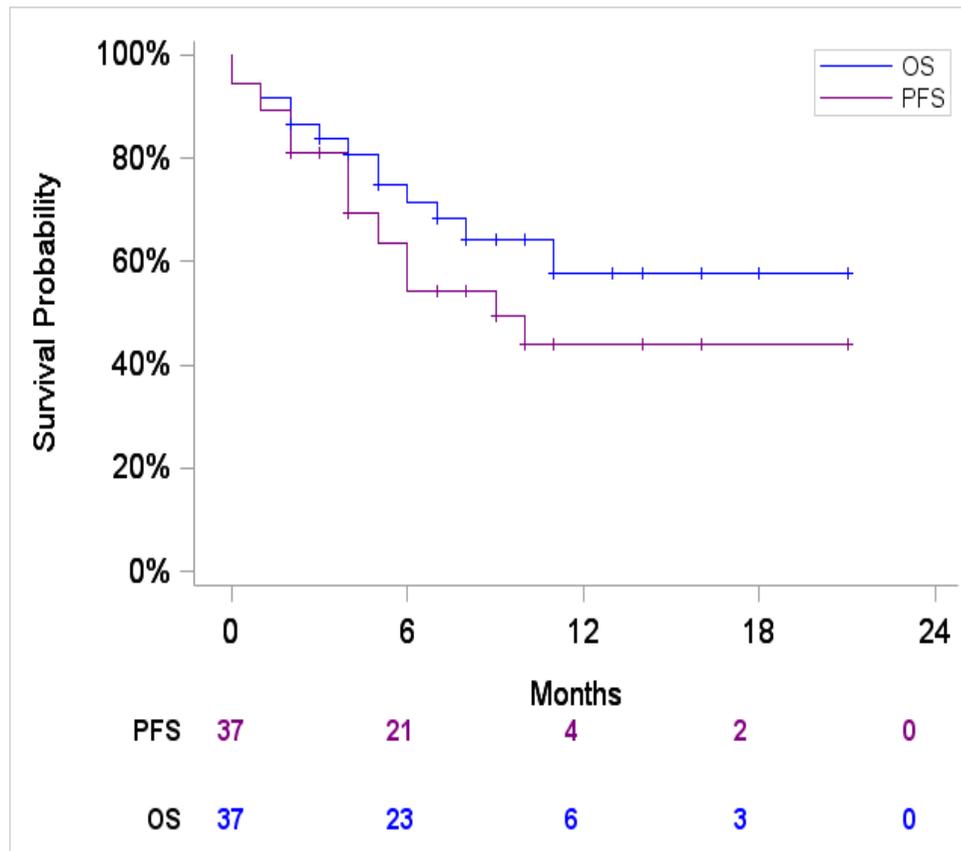
RO = 32 % (8/25) [9 ; 45]

Contrôle de la maladie = 60 % (15/25) [41;79]

Pas de corrélation entre le nombre de copies de MET et la

Temps (Mois)	Survie sans progression [95% CI]	Survie globale [95% CI]
Médiane	3,2 mois	7,7 mois
6	24% [11.5 ; 43.4]	60.5% [40.1 ; 77.8]
12	10% [2.9 ; 29]	34% [14.4 ; 61.3]

Etude AcSé Effet du traitement par crizotinib dans la cohorte avec réarrangement de ROS1



Réponse à 2 cycles

RO = 54 % (20/37) [38;70]

Taux de contrôle de la maladie = 81 % (30/37)
[65;92]

Meilleure réponse

RO = 70 % (26/37) [53;84]

Taux de contrôle de la maladie = 84 % (31/37)
[68;94]

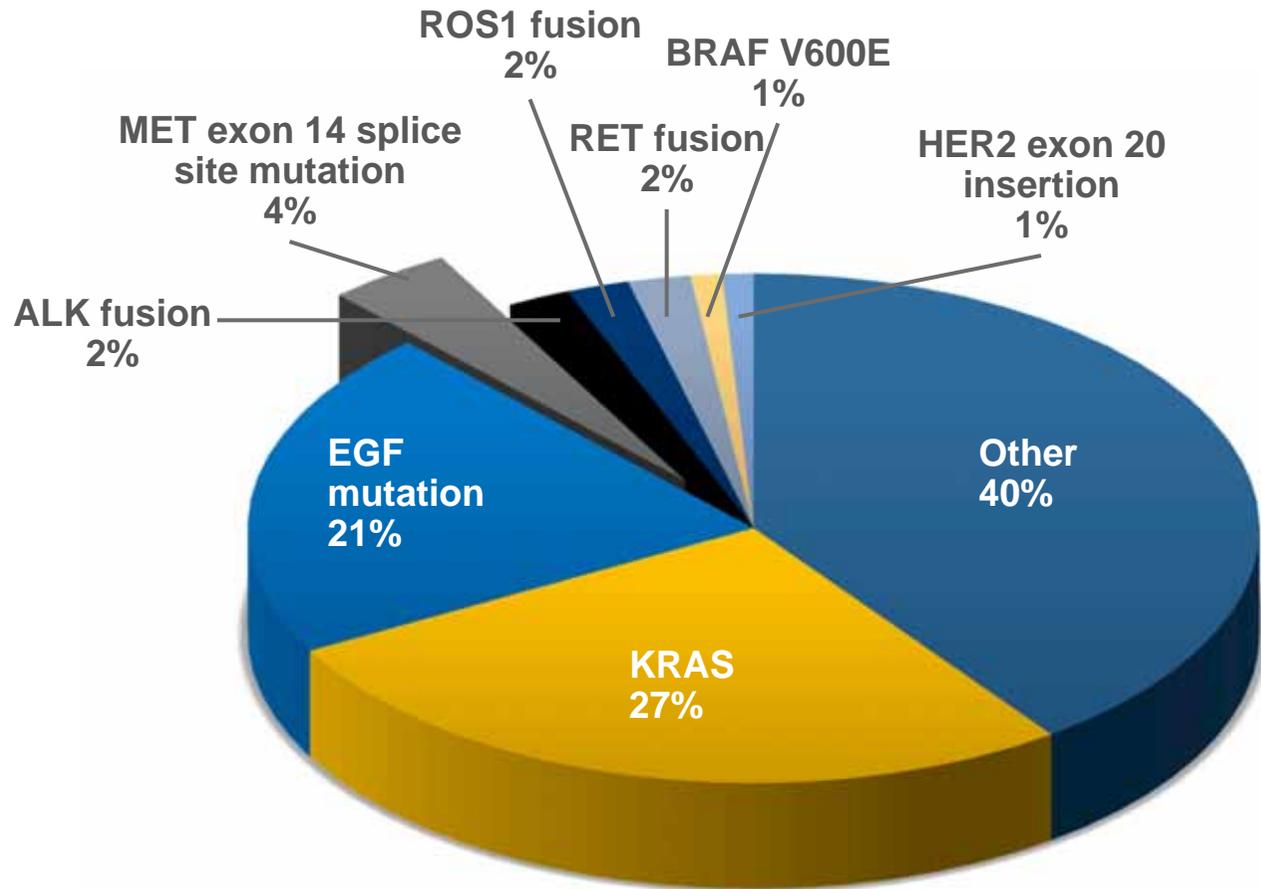
Suivi médian : 9,4 mois

Survie sans progression médiane : 9,1 mois
95%CI[5.4;NA]

Médiane de survie globale : non atteinte

Mutations de MET exon 14 : série du MSKCC

- N=678 : CBNPC non-épidermoïdes (2014 - 2015)
- N=27 : mutations MET exon 14 identifiées (4%)

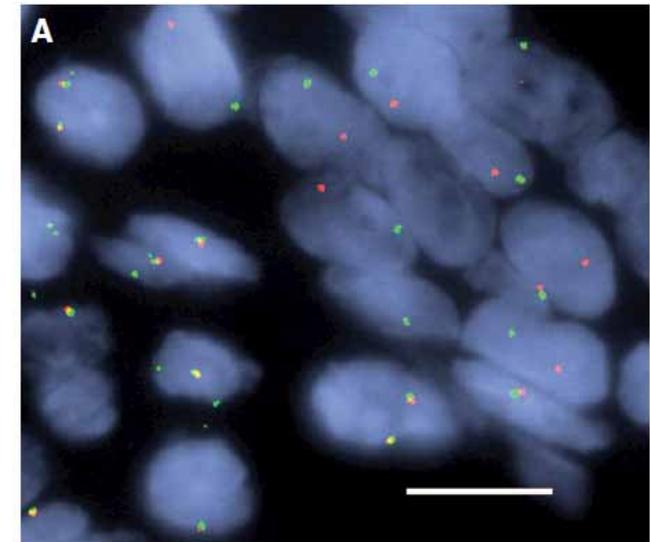
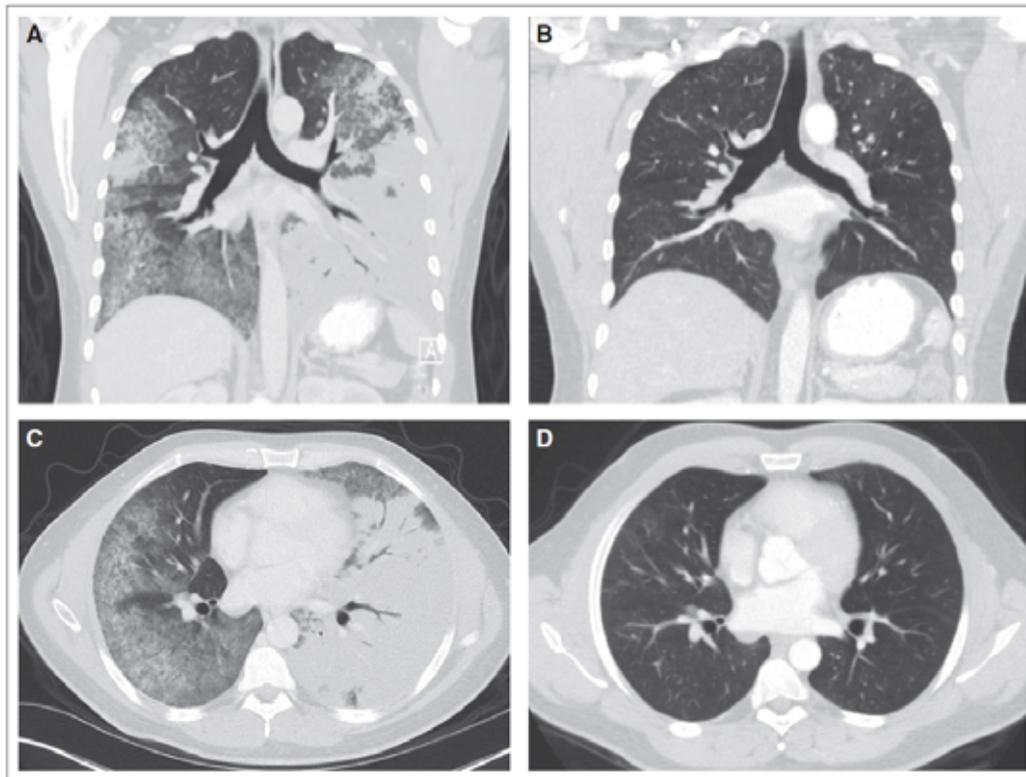


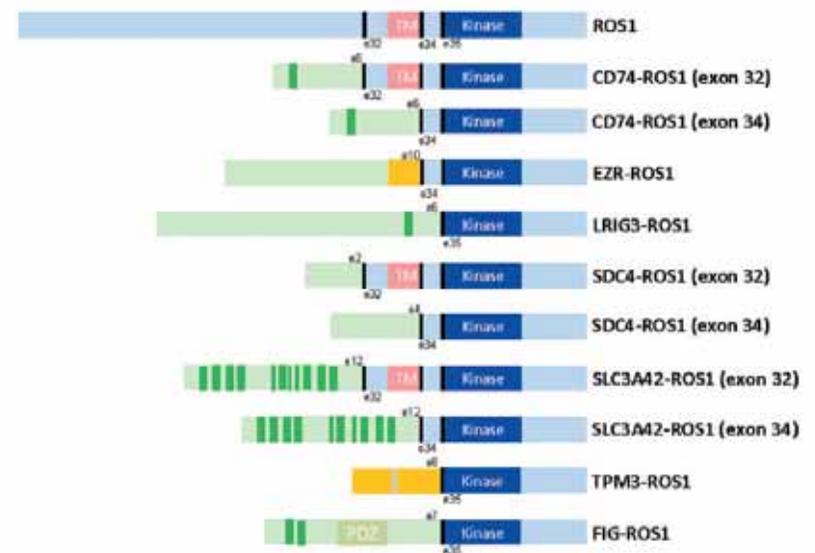
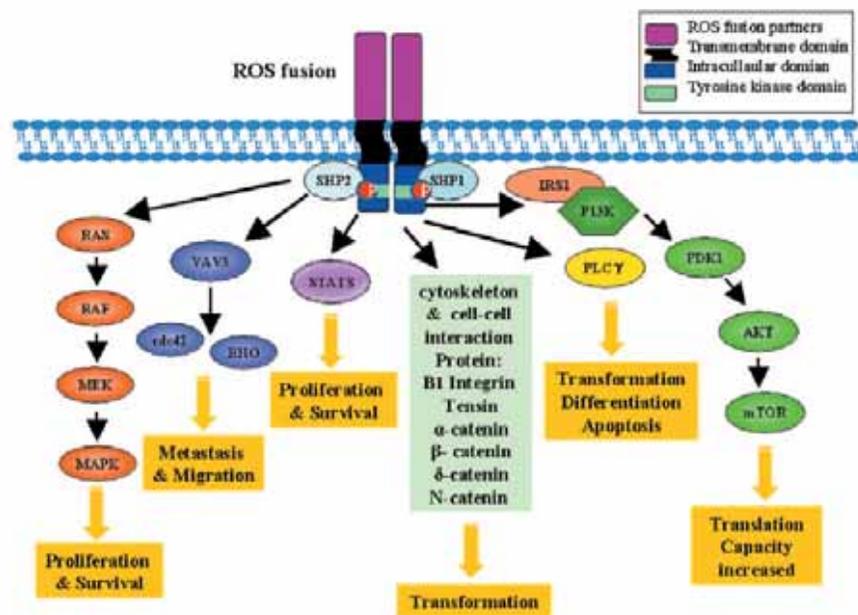
Réponses obtenues chez les patients traités hors-essai

Patient	Mutation MET exon 14	MET amplification (copies)	Traitements préalables	Anti MET	Réponse RECIST 1.1 (%)	Durée de réponse (mois)
2	MET c.3028G>C	6	Docetaxel; gemcitabine	Cabozantinib (3 ^e ligne)	Stabilité (0%) RC (PERCIST)	7 mo
2 (après progression sous cabozantinib)	MET c.3028G>C	6	Cabozantinib	Crizotinib (4 ^e ligne)	RP (-51%)	4,2 mo+
4	MET c. 3024_3028delAGAAGGT ATATT	Non amplifié	Carboplatine + pemetrexed + bevacizumab; abraxane	Crizotinib (3 ^e ligne)	RP (-30%)	3,6 mo
5	MET p.V1001_F1007del (c.3001_3021delGTA GACTACCGAGCTACTTT T)	3,8	Cisplatine + pemetrexed + bavacizumab; gemcitabine	Crizotinib (3 ^e ligne)	RP (-31%)	4,6 mo
7	MET c.3028G>T	Non amplifié	Docetaxel; pemetrexed	Crizotinib (3 ^e ligne)	RP (-47%)	9,3 mo+
8	MET c.3082+1G>T	Non amplifié	Carboplatine + pemetrexed + bevacizumab	Crizotinib (2 ^e ligne)	1 ^{er} scanner en attente	NA
9	MET c.3021_3028+21del TTTCCAGAAGGTATATT TCAGTTTATTG	Non amplifié	Aucun	Crizotinib (1 ^{ère} ligne)	1 ^{er} scanner en attente	NA

Ciblage de ROS1

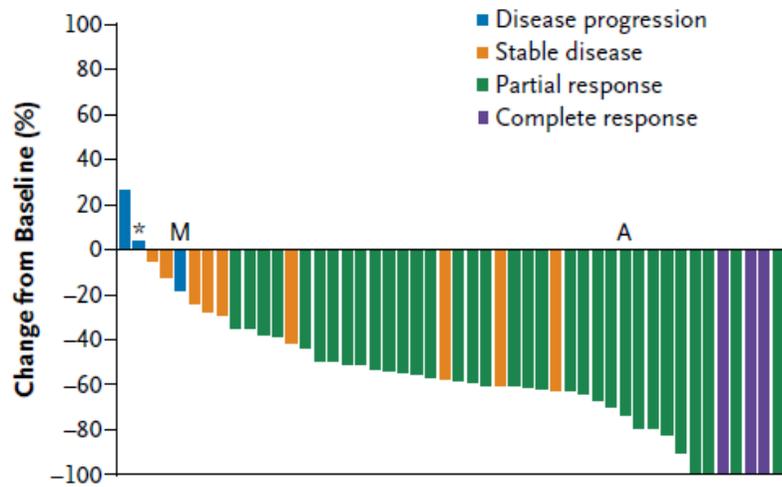




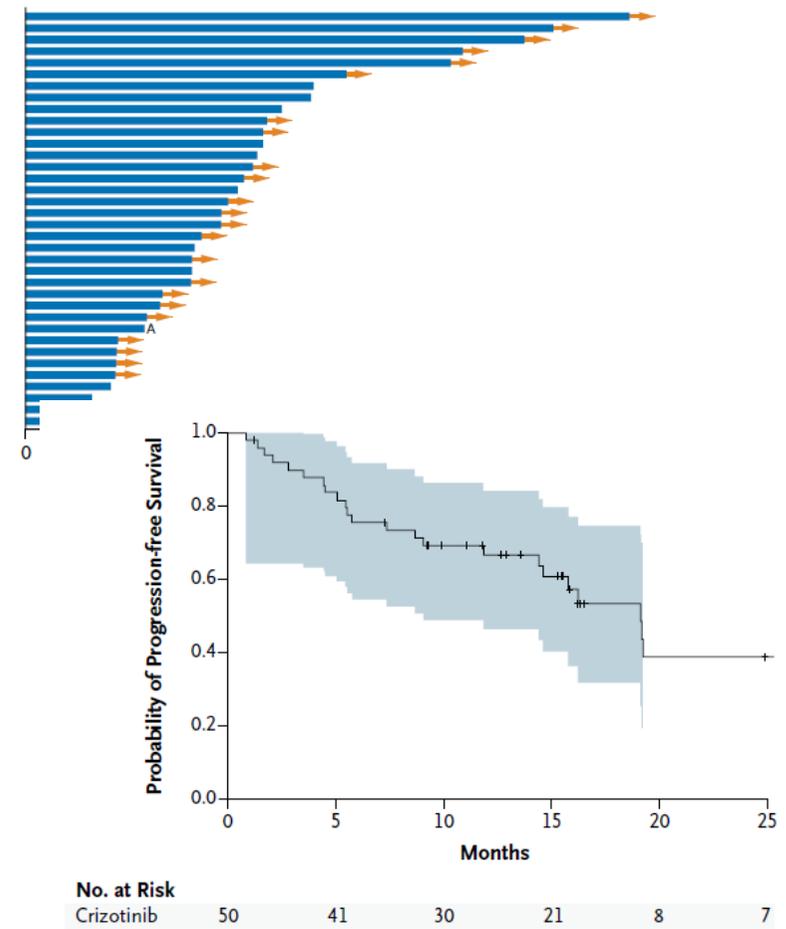


Traitement par crizotinib

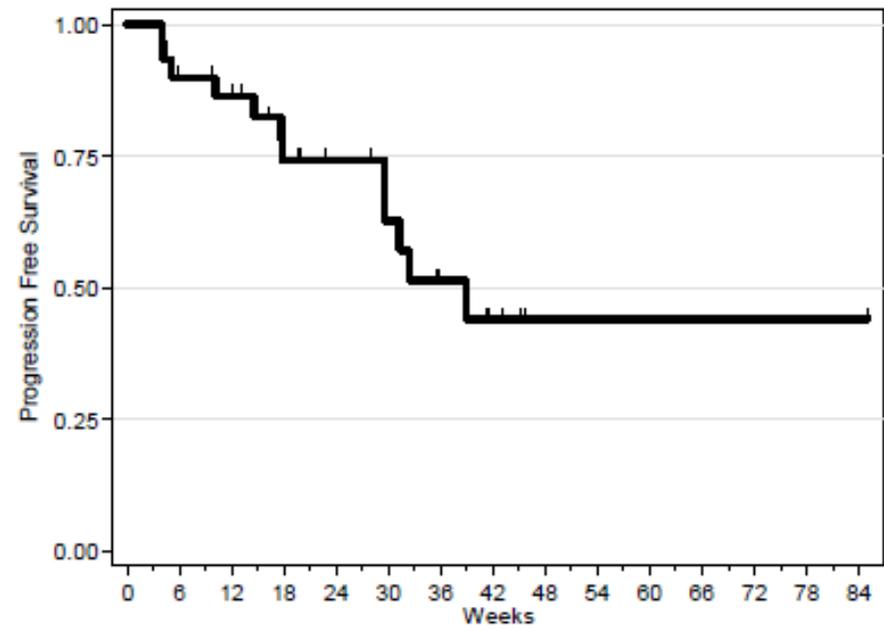
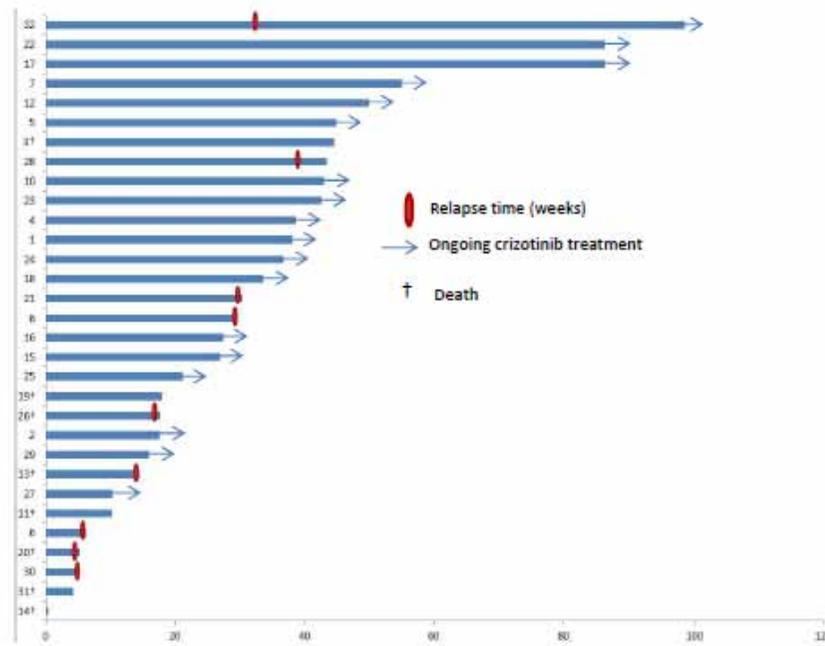
A Best Response



C Duration of Response



Traitement par crizotinib



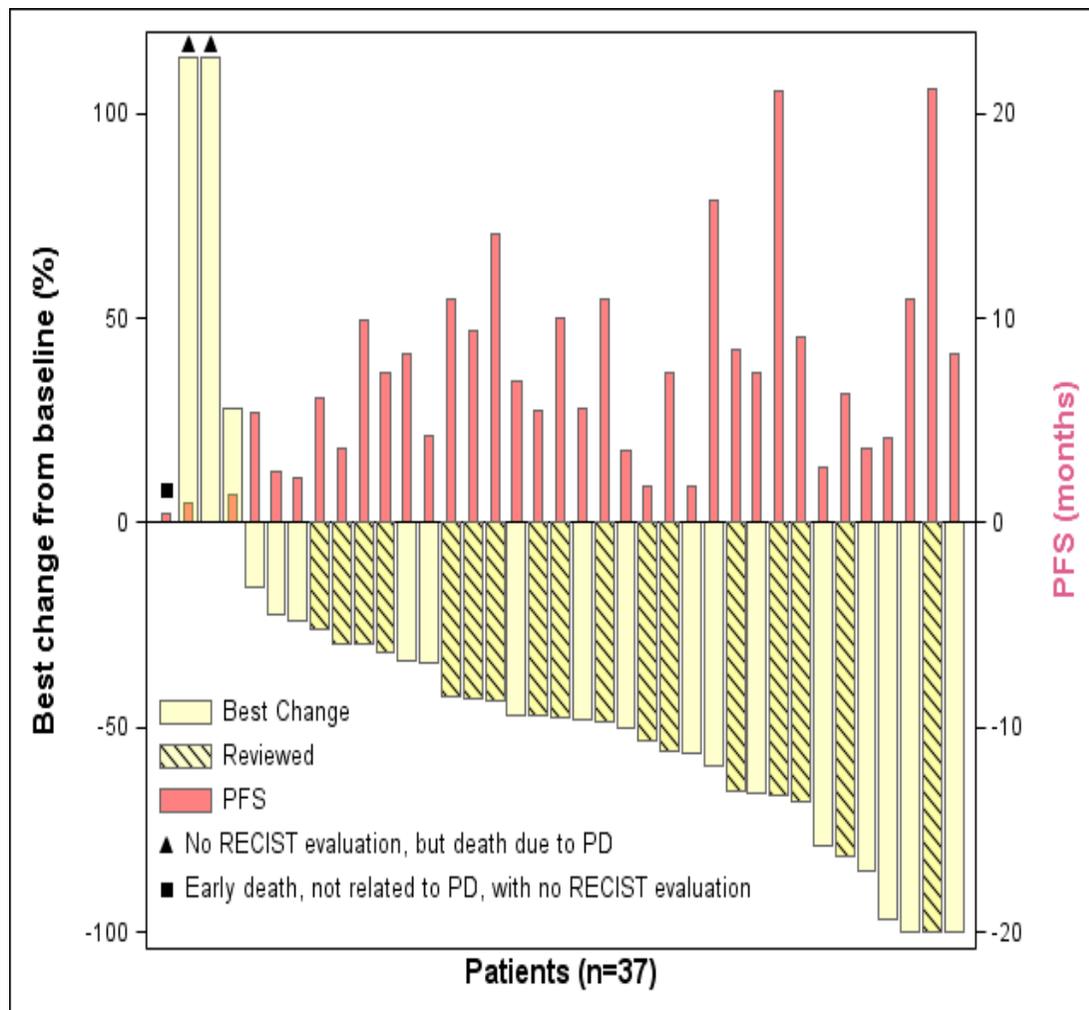
Etude AcSé Effet du traitement par crizotinib dans la cohorte avec réarrangement de ROS1



- Préscreening en IHC ($\geq 1+$)
- Translocation confirmée par FISH (positif si ≥ 15 % des cellules)
- 1504 patients screenés
- 39 patients ROS1 (2,6%), traités par crizotinib

Caractéristiques des patients	N=37
Homme	11 (30%)
Age médian (min-max)	62 (33 ; 81)
Adénocarcinome	33 (89%)
Fumeur (actif ou ex)	26 (70%)
Stade IV à l'inclusion	34 (94%)
Pré traité par chimiothérapie	36 (97%)
Pré traité par ITK EGFR	7 (19%)

Tumor shrinkage at best response



At 2 cycles

ORR = 54 % (20/37) [38;70]

DCR = 81 % (30/37) [65;92]

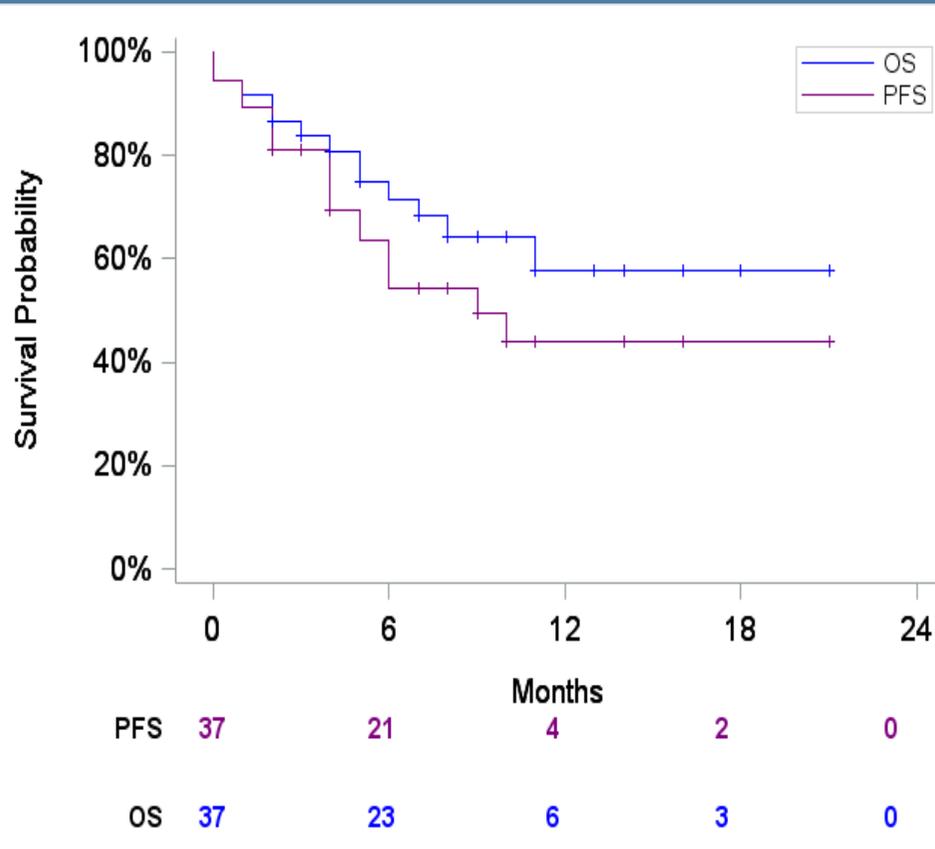
Best response

ORR = 70 % (26/37) [53;84]

DCR = 84 % (31/37) [68;94]



Survival



Median follow-up : 9.4 months

**Median PFS : 9.1 months
95%CI[5.4;NA]**

Median OS : not achieved

Time (Months)	Progression-Free Survival Rate [95% IC]	Overall Survival Rate [95% IC]
6	60% [43.5 ; 74.5]	74% [57.4 ; 85.8]
12	43.6% [26.9 ; 62]	57.3% [38.4 ; 74.2]

Comparaison des 3 études

- Pas de différence entre AcSé et étude rétrospective Européenne.
- Shaw 56% des patients : 0-1 ligne de traitement contre 27 % dans AcSé
- Shaw RO 72% versus 69% AcSé
- Durée médiane de traitement 53 sem AcSé et 64,5 Shaw
- SSP médiane 19 mois versus 9,1 mois
- Médiane de suivi 16,4 mois (IC 95%, 13,8 -19,8) versus 9,4 mois.

Autres molécules potentiellement actives

TABLE 4. Clinical Trials Targeting *ROS1* Fusions

Trial	Compound	Sponsor	Phase	Primary Endpoint
NCT00585195	Crizotinib	Pfizer	I	Safety, dose, pharmacokinetics
NCT01449461	AP26113	Ariad Pharmaceuticals	I/II	Recommended phase II dose, overall response rate
NCT01284192	ASP3026	Astellas Pharma Inc	I	Safety and tolerability
NCT01219543	AZD1480	AstraZeneca	I	Safety and tolerability
NCT01112397				

www.clinicaltrials.gov, accessed July 9, 2012.

Mécanismes de résistance

