



CBNPC sans addiction oncogénique 2^{ème} ligne et plus

Clément Gauvain, Alexis Cortot
Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, CHRU Lille
Institut de Biologie de Lille

Cours du G.O.L.F.
Limoges, 19 septembre 2017

Liens d'intérêt

- Participation à des boards, honoraires : Roche, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, MSD, Novartis, Pfizer

Plan

- **Chimiothérapie seule**
 - Docetaxel
 - Pemetrexed
- **Chimiothérapie et anti-angiogéniques**
 - Ramucirumab et docetaxel
 - Nintedanib et docetaxel
 - Bevacizumab et paclitaxel
- **Thérapies ciblées**
 - Erlotinib
 - Afatinib
- **Immunothérapie**
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
- **Synthèse**

Chimiothérapie seule

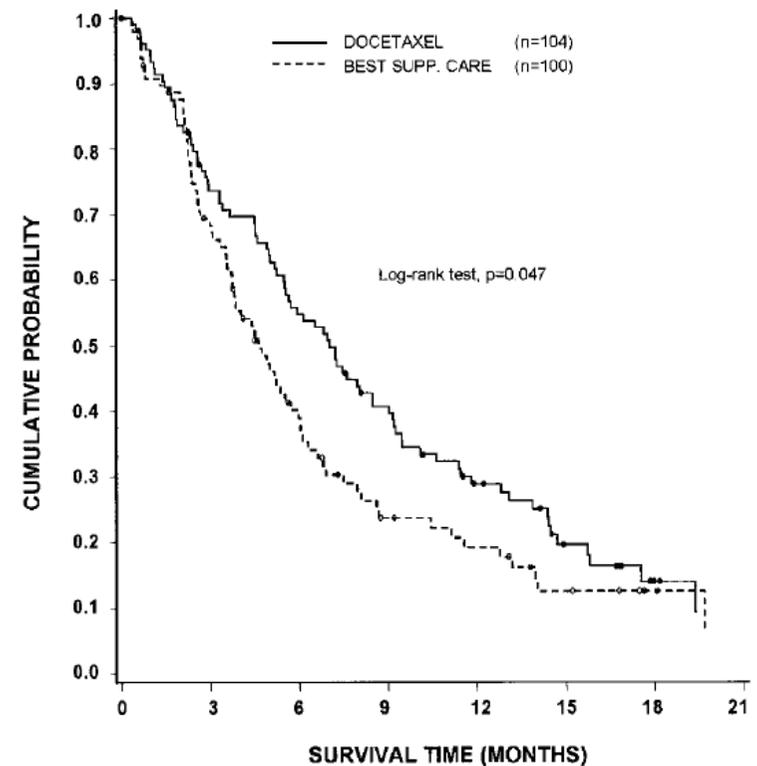


C. Monet

Chimiothérapie seule

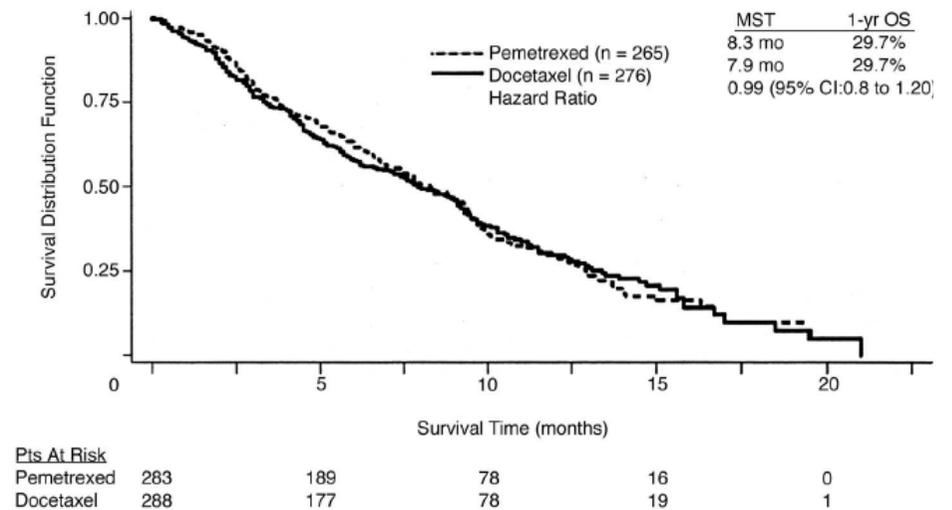
- Docetaxel
 - TAX 317 :
 - Docetaxel vs. BSC
 - Survie à 1 an : 37% vs. 12%
 - **Réponse Objective : 7,1%**
 - Survie globale : 7 mois vs. 4,6 mois
 - TAX 320 :
 - docetaxel 75 mg/m² vs. Docetaxel 100 mg/m² vs. Ifosfamide/vinorelbine
 - Survie à 1 an : 31% vs 21% vs. 19%
 - **RO : 6,7%** vs. 10,8% vs. 0,8%

Shepherd et al. J Clin Oncol 2000



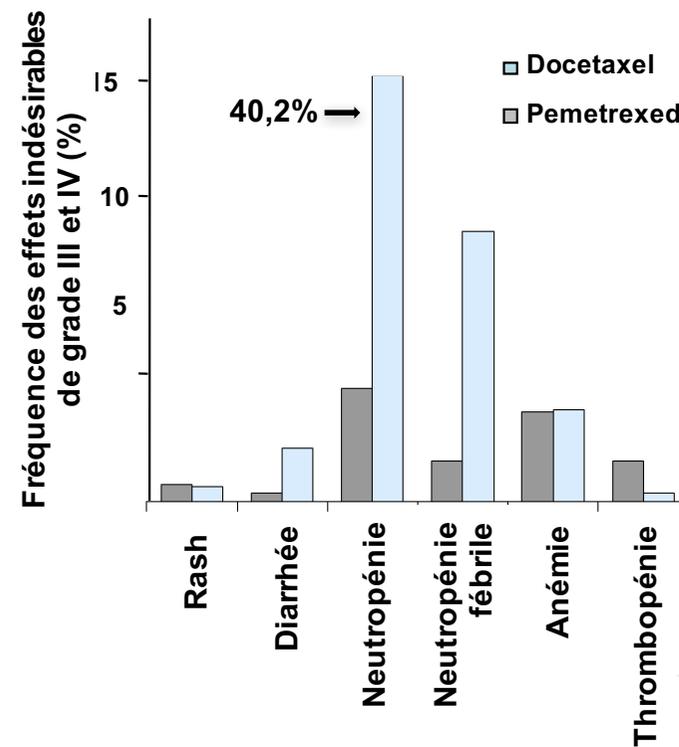
Chimiothérapie seule

- Pemetrexed
 - Non-infériorité démontrée vs. docetaxel
 - **RO : 9,1 vs. 8,8%**
 - **SSP : 2,9 mois**
 - Survie globale : 8,3 vs. 7,9 mois
 - Restriction secondaire aux CBNPC non-épidermoïdes

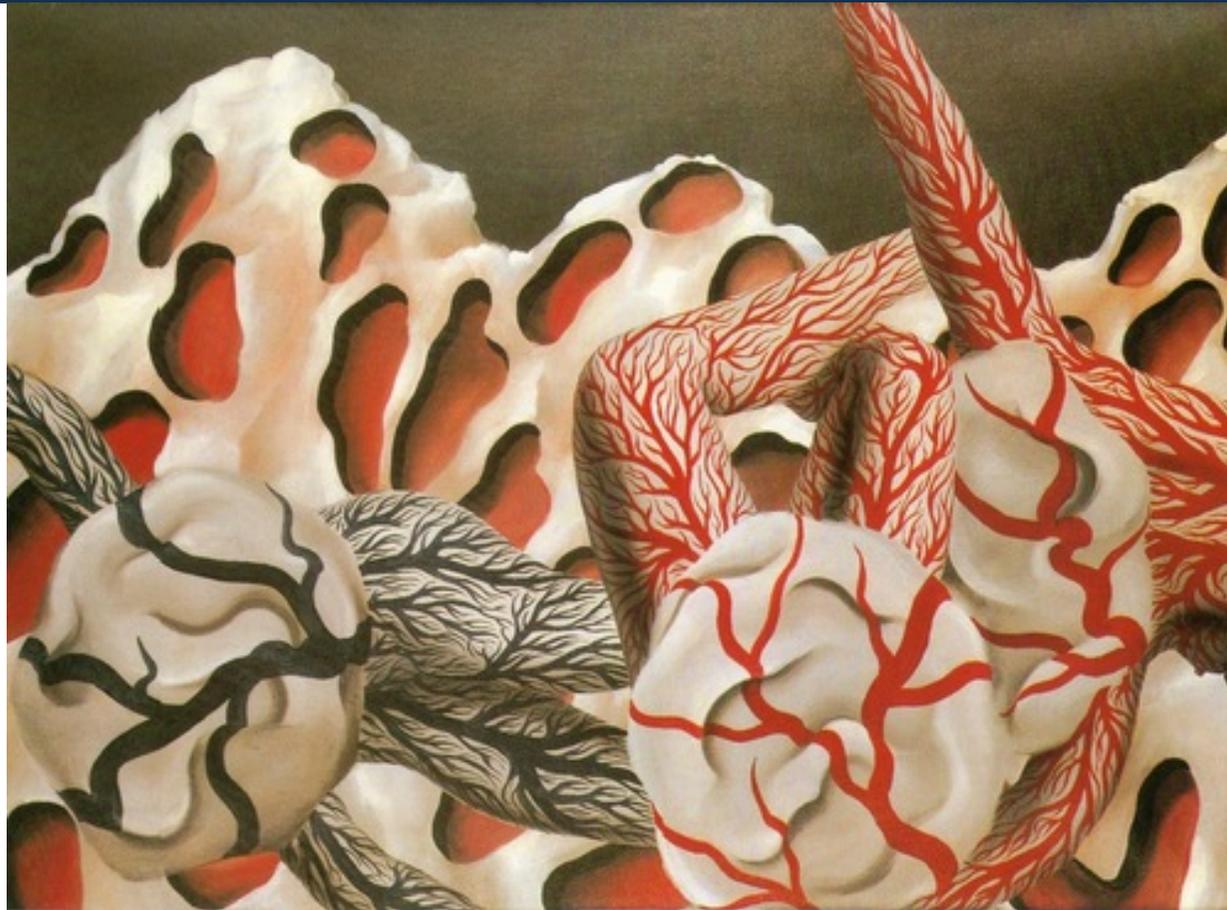


Chimiothérapie seule

- Pemetrexed
 - Meilleur profil de tolérance
 - Neutropénies
 - Neutropénies fébriles



Chimiothérapie et anti-angiogéniques



R. Magritte

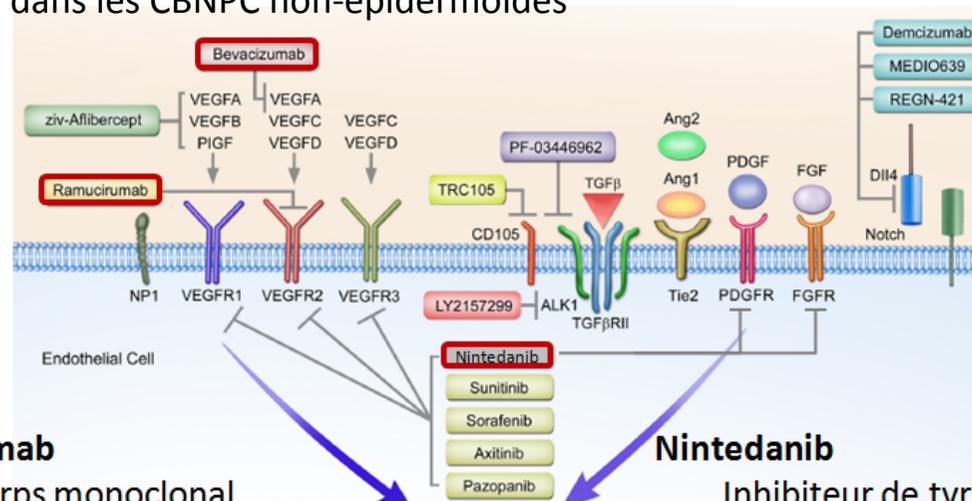
Chimiothérapie et anti-angiogéniques

Bevacizumab

Anticorps monoclonal

Cible : VEGF

AMM dans les CBNPC non-épidermoïdes



Ramucirumab

Anticorps monoclonal

Cible : VEGFR2

AMM dans le cancer gastrique

Nintedanib

Inhibiteur de tyrosine kinase

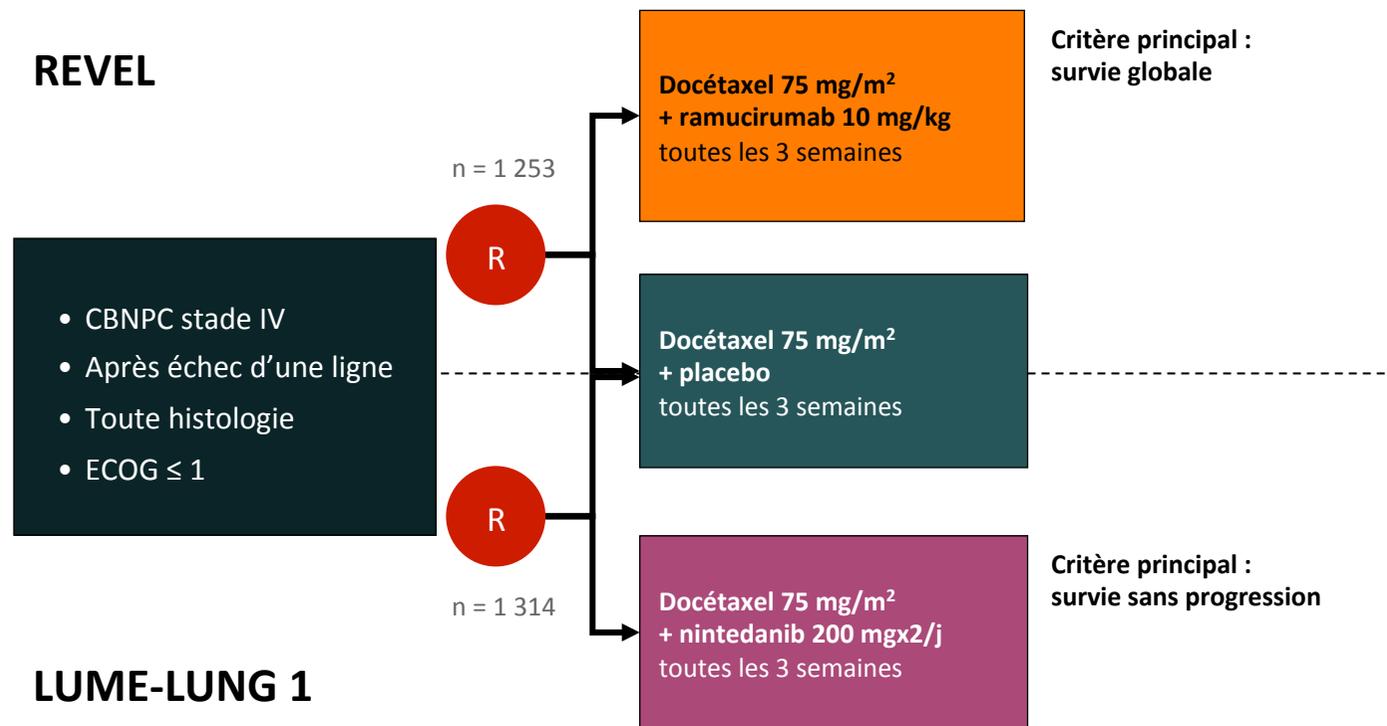
Cibles : VEGFR, PDGFR, FGFR

AMM dans la FPI

Migration Prolifération Survival Permeabilité

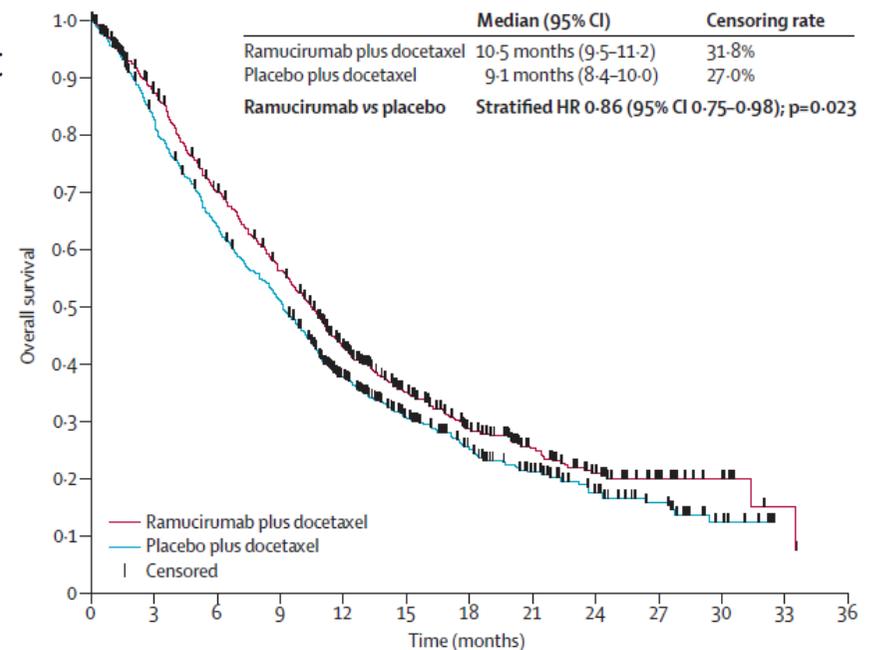
Angiogenesis

Chimiothérapie et anti-angiogéniques



Ramucirumab et docetaxel

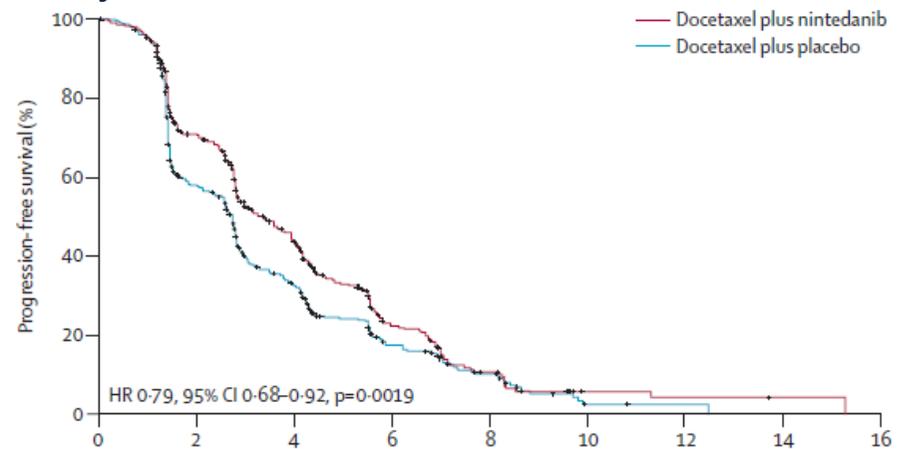
- Essai REVEL
 - Essai positif sur son critère de jugement principal, la survie globale (10,5 vs. 9,1 mois)
 - Bénéfice en termes de réponse objective (22.5 vs. 13.3%)
 - Bénéfice en termes de survie sans progression (4.5 vs. 3 mois, HR 0.76, $p < 0.0001$)



Nintedanib et docetaxel

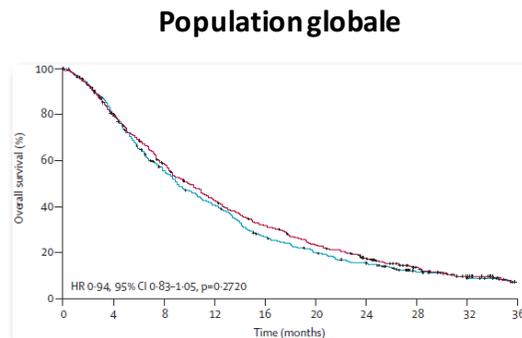
- Essai LUME LUNG 1

- Essai positif sur son critère de jugement principal, la survie sans progression, 2,7 mois vs. 3,4 mois, HR 0,79
- Pas de différence en termes de réponse objective
- Pas de bénéfice en termes de survie globale

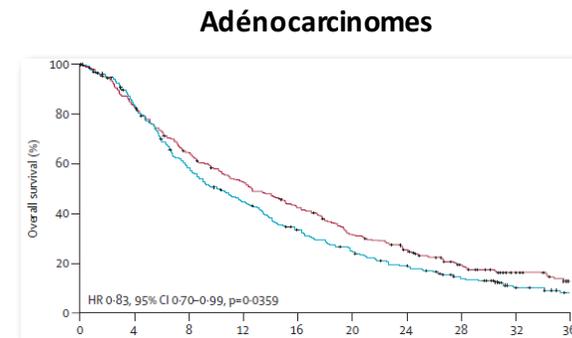


Nintedanib et docetaxel

- Essai LUME LUNG 1
 - Bénéfice en termes de survie globale dans le sous-groupe des adénocarcinomes



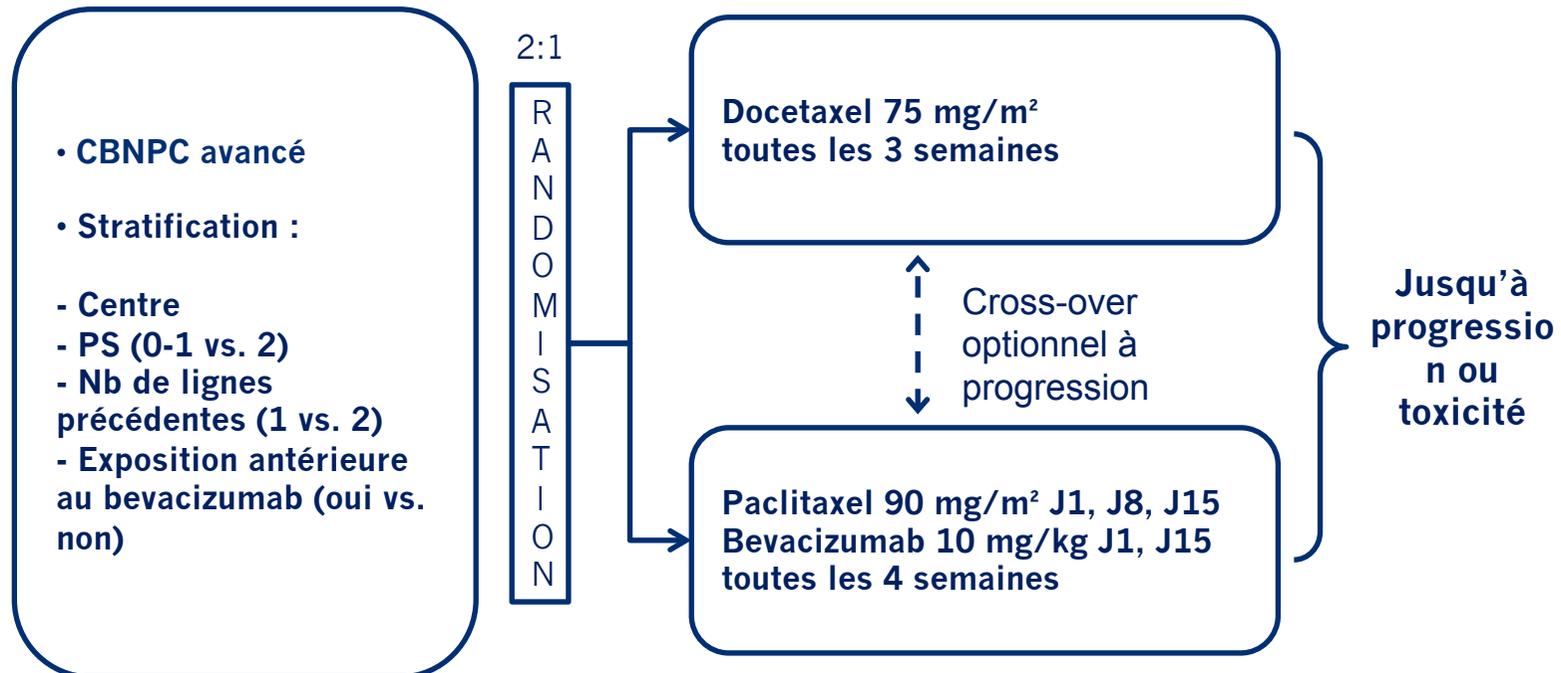
	Nintedanib + docetaxel	Placebo + docetaxel
Median, mo	10.1	9.1
HR (95% CI)	0.94 (0.83 to 1.05)	
p-value	0.2720	



	Nintedanib + docetaxel	Placebo + docetaxel
Mediane	12.6	10.3
HR (95% CI)	0.83 (0.70 to 0.99)	
p-value	0.0359	

Bevacizumab et paclitaxel hebdomadaire

- Essai IFCT Ultimate



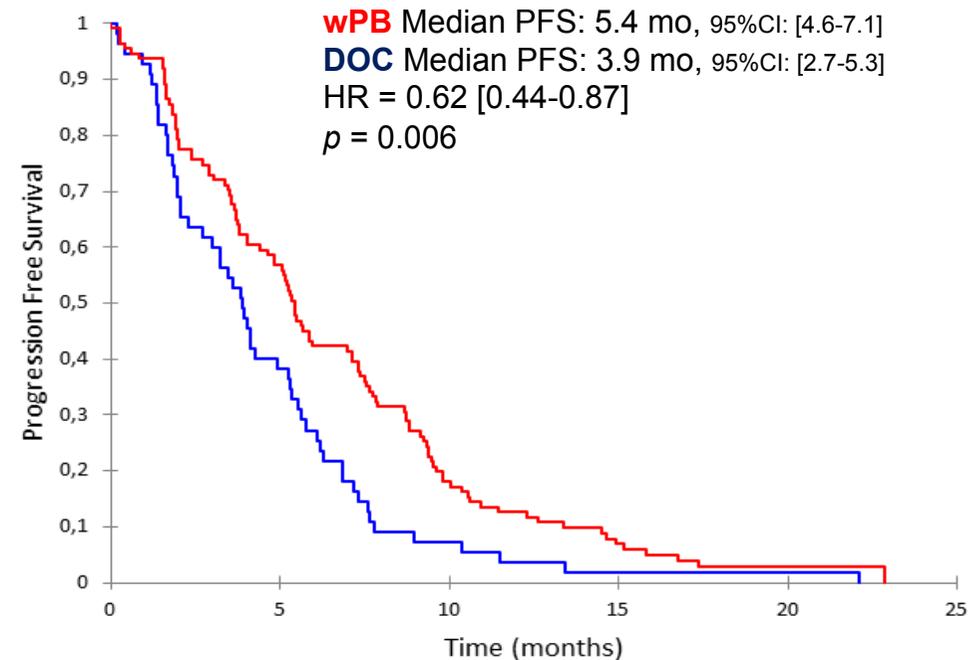
Bevacizumab et paclitaxel hebdomadaire

- Essai IFCT Ultimate

		DOC N=55	wPB N=111	TOTAL N=166
Age (Median [range])		59.7 [35.8-78.9]	59.6 [18.6-81.8]	59.7 [18.6-81.8]
(N, %)	≥ 70 y	10 (18.2)	10 (9.0)	20 (12.0)
Gender (N, %)	Male	42 (76.4)	78 (70.3)	120 (72.3)
Smoking Status (N, %)	Never smoker	9 (16.4)	9 (8.1)	18 (10.8)
Performance Status (N, %)	0-1	51 (92.8)	103 (92.8)	154 (92.8)
Histology (N, %)	Adenocarcinom a	51 (92.7)	100 (90.1)	151 (91.0)
Number of previous line (N, %)	1	39 (70.9)	76 (68.5)	115 (69.3)
	2	14 (25.5)	34 (30.6)	48 (28.9)
	3	2 (3.6)	1 (0.9)	3 (1.8)
Prior exposure to Bevacizumab (N, %)	Yes	17 (30.9)	34 (30.6)	51 (30.7)
Time from diagnosis to inclusion (N, %)	≤ 9 months	20 (36.4)	52 (46.8)	72 (43.4)

Bevacizumab et paclitaxel hebdomadaire

- Essai IFCT Ultimate
 - Essai positif sur son critère de jugement principal, la survie sans progression (5,4 vs. 3,9 mois)
 - Bénéfice moindre chez les sujets déjà exposés au bevacizumab
 - Bénéfice en termes de réponse objective (**22,5%** vs. 5,5%)
 - Pas de bénéfice en termes de survie globale mais cross-over fréquent



Bevacizumab et paclitaxel hebdomadaire

- Essai IFCT Ultimate
 - Profil de tolérance intéressant
 - Moins de neutropénies et neutropénies fébriles
 - Plus de neuropathies

	Any grade			Grade 3-4		
	DOC N=55	wPB N=109	p-value	DOC N=55	wPB N=109	p-value
Hematological Toxicity	42 (76.4%)	80 (73.4%)	0.68	28 (50.9%)	22 (20.2%)	< 0.001
Neutropenia	31 (56.4%)	50 (45.9%)	0.21	25 (45.5%)	21 (19.3%)	< 0.001
Febrile Neutropenia	4 (7.3%)	1 (0.9%)	0.02	4 (7.3%)	1 (0.9%)	0.02
Thrombopenia	13 (23.6%)	13 (11.9%)	0.05	0	0	NA
Anemia	33 (60.0%)	62 (56.9%)	0.71	4 (7.3%)	2 (1.8%)	0.08

Chimiothérapie et anti-angiogéniques

- Population des CBNPC non-épidermoïdes

	REVEL		LUME-LUNG1		ULTIMATE	
	DOC N=447	DOC + RAM N=465	DOC N=336	DOC + NIN N=322	DOC N=55	wPB N=111
ORR (%)	14	22	3,6	4,7	5,5	22,5
DCR (%)	55	66	44	60	58	72
PFS HR	0,77		0,84		0,62	
PFS median (mo)	3,7	4,6	2,8	4,2	3,9	5,4
OS HR	0,83		0,83		1,18	
OS median (mo)	9,7	11,1	10,3	12,6	11,4	9,9

Discussion – Anti-angiogéniques

- wPB est le seul traitement :
 - à avoir un meilleur profil de tolérance que le docetaxel
 - à avoir démontré sa supériorité au docetaxel en 2ème et 3ème ligne
 - à ne pas avoir démontré de bénéfice de survie globale (design non adapté)
- wPB semble moins efficace chez les patients déjà exposés au bevacizumab, contrairement au ramucirumab
- wPB à envisager en 1ère intention chez les sujets non exposés au beva?

TKI EGFR



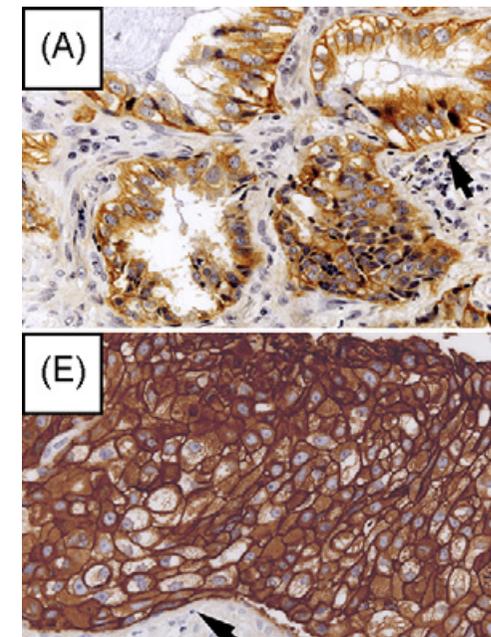
P. Picasso

TKI EGFR

- EGFR est souvent surexprimé dans les CBNPC
 - Particulièrement dans les carcinomes épidermoïdes

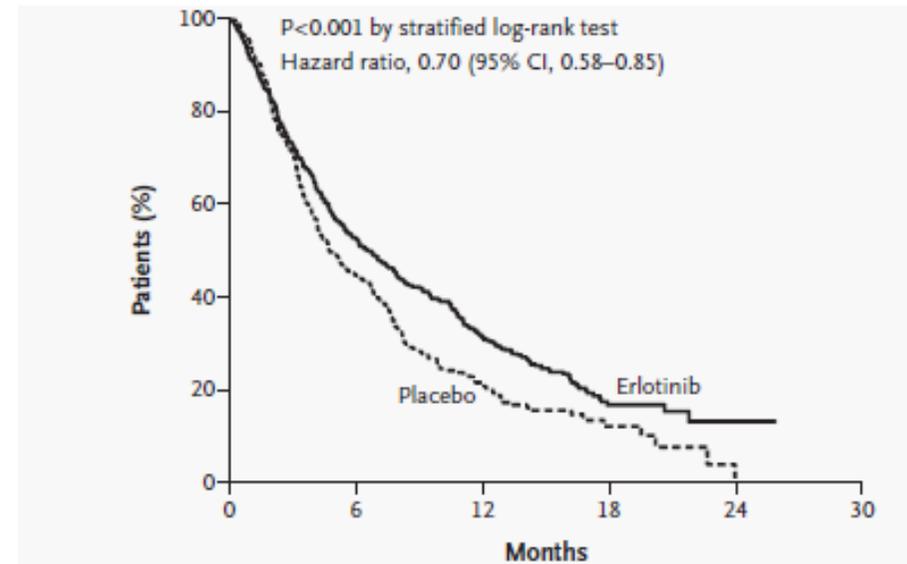
Table 3 Overall numbers and percentages of EGFR positivity according to histological type in cases from included studies

Histological type	EGFR positive	p value
Ad	460/1175 (39.1%)	<0.0001*
Sq	695/1206 (57.6%)	
La	37/98 (37.8%)	
Mis	41/130 (31.5%)	
Total	1233/2609 (45.8%)†	



Erlotinib

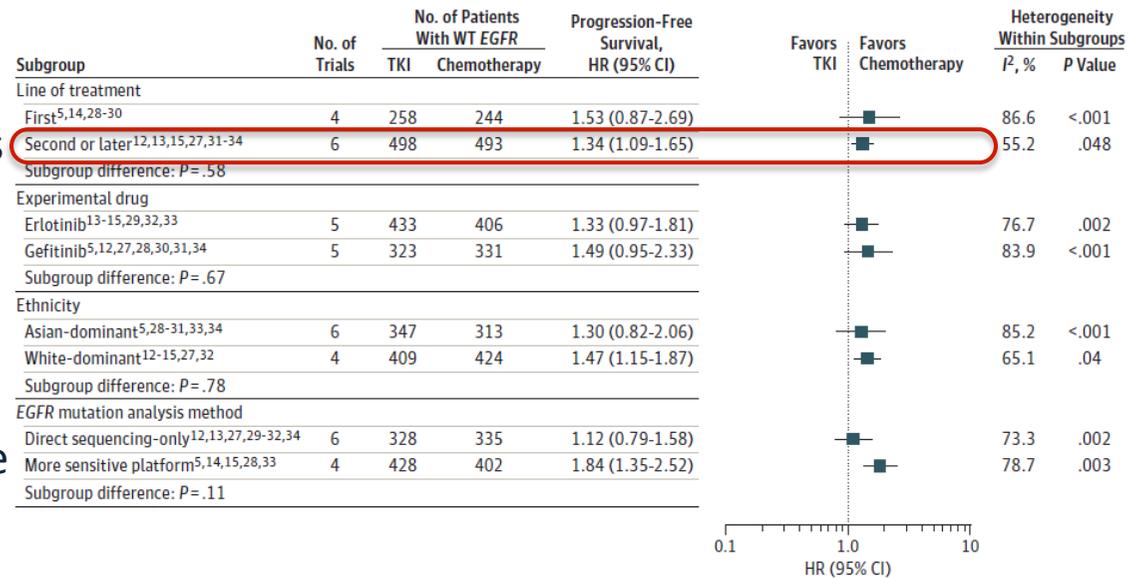
- Etude BR.21
 - Erlotinib vs. Placebo
 - 2^{ème} ou 3^{ème} ligne
 - Pas de sélection selon mutations
 - RO : 8,9%
 - Survie globale : 6,7 vs. 4,7 mois



Erlotinib

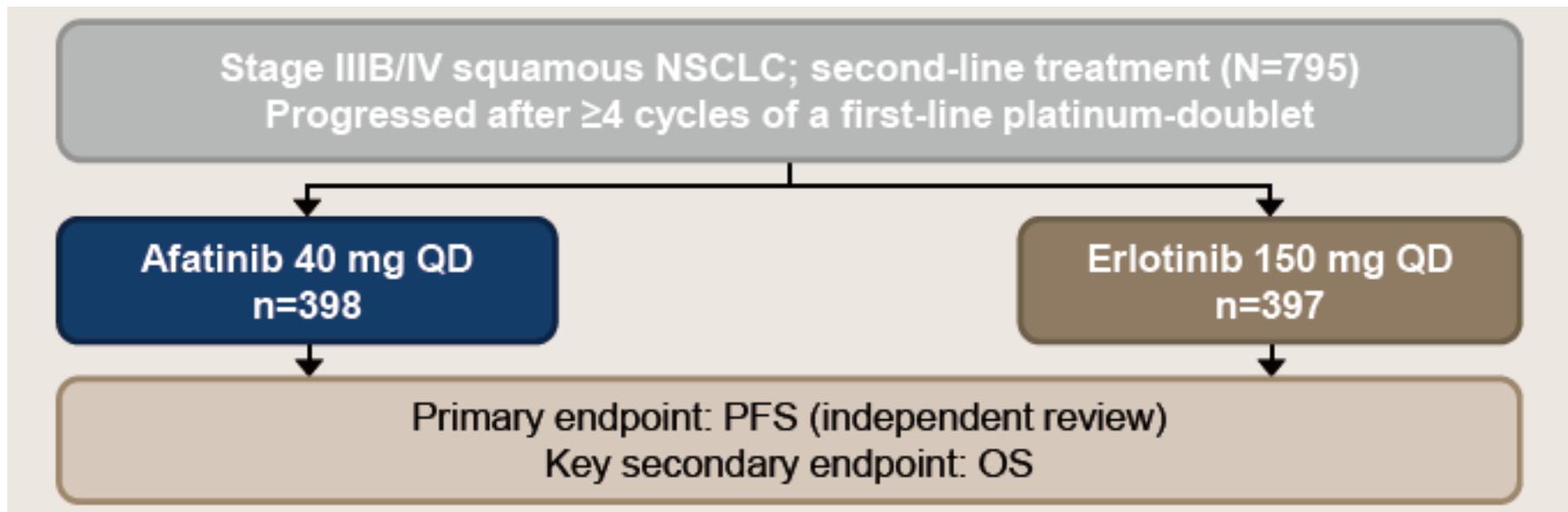
- Erlotinib vs. chimiothérapie

- Méta-analyse de 11 essais
- Erlotinib > chimio en termes de réponse objective et survie sans progression
- Pas de différence en termes de survie globale
- Profil de tolérance favorable à l'erlotinib



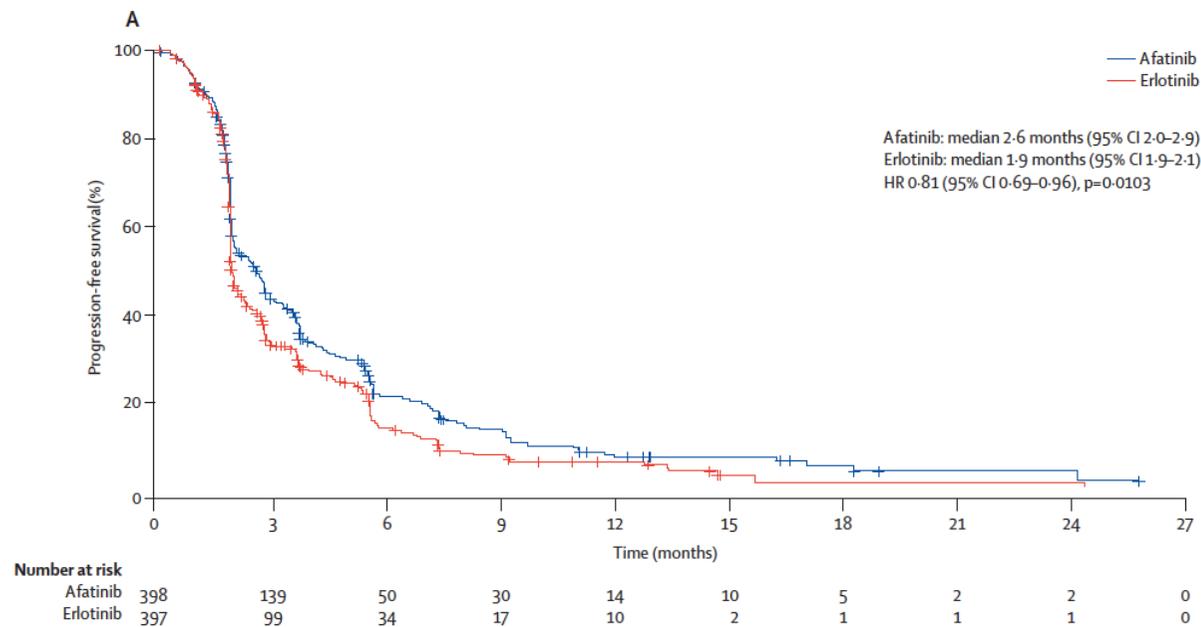
Afatinib

- Etude LUX LUNG 8



Afatinib

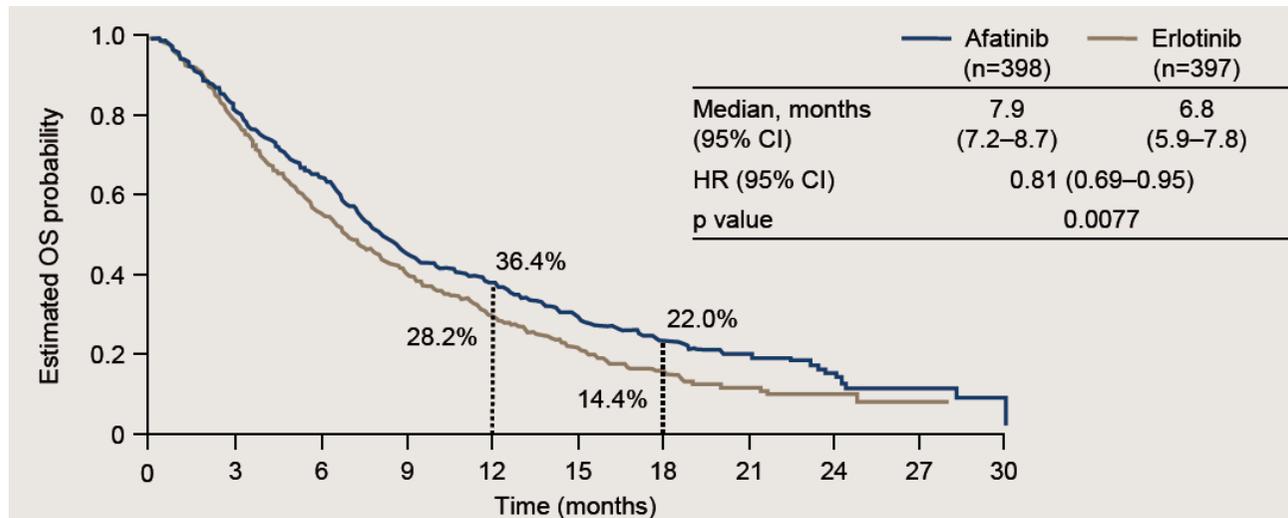
- Etude LUX LUNG 8
 - Survie sans progression : 2,6 mois vs. 1,9 mois



Soria et al. Lancet Oncol 2015

Afatinib

- Etude LUX LUNG 8
 - Survie globale : 7,9 mois vs. 6,8 mois



Afatinib

- Etude LUX LUNG 8
 - Réponse objective : 6% vs. 3%
 - Stabilité : 31% vs 26%

	Afatinib (n=398)	Erlotinib (n=397)	p value
Disease control	201 (51%)	157 (40%)	0.0020
Excluding patients with NN*	146 (37%)	114 (29%)	0.0170
Objective response	22 (6%)	11 (3%)	0.0551
CR	1 (<1%)	0 (0%)	..
PR	21 (5%)	11 (3%)	..
SD†	124 (31%)	103 (26%)	..
NN*†	55 (14%)	43 (11%)	..
PD	133 (33%)	169 (43%)	..
NE	64 (16%)	71 (18%)	..

Afatinib

- Etude LUX LUNG 8
 - Evénements indésirables digestifs plus fréquents avec l’afatinib

	Afatinib (n=392)				Erlotinib (n=395)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diarrhoea	165 (42%)	68 (17%)	39 (10%)	2 (<1%)	94 (24%)	28 (7%)	9 (2%)	1 (<1%)
Rash or acne*	157 (40%)	83 (21%)	23 (6%)	0 (0%)	142 (36%)	83 (21%)	41 (10%)	0 (0%)
Stomatitis*	65 (17%)	32 (8%)	16 (4%)	0 (0%)	21 (5%)	13 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Fatigue*	33 (8%)	20 (5%)	6 (2%)	0 (0%)	24 (6%)	17 (4%)	7 (2%)	0 (0%)
Nausea	35 (9%)	13 (3%)	4 (1%)	0 (0%)	20 (5%)	5 (1%)	3 (<1%)	0 (0%)
Decreased appetite	31 (8%)	16 (4%)	3 (<1%)	0 (0%)	24 (6%)	15 (4%)	2 (<1%)	0 (0%)
Paronychia*	28 (7%)	11 (3%)	2 (<1%)	0 (0%)	9 (2%)	7 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)
Dry skin	28 (7%)	4 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)	34 (9%)	7 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Pruritus	22 (6%)	9 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)	37 (9%)	10 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Vomiting	20 (5%)	8 (2%)	3 (<1%)	0 (0%)	7 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)
Dehydration	2 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)	4 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (<1%)	0 (0%)

Immunothérapie



Le Lorrain

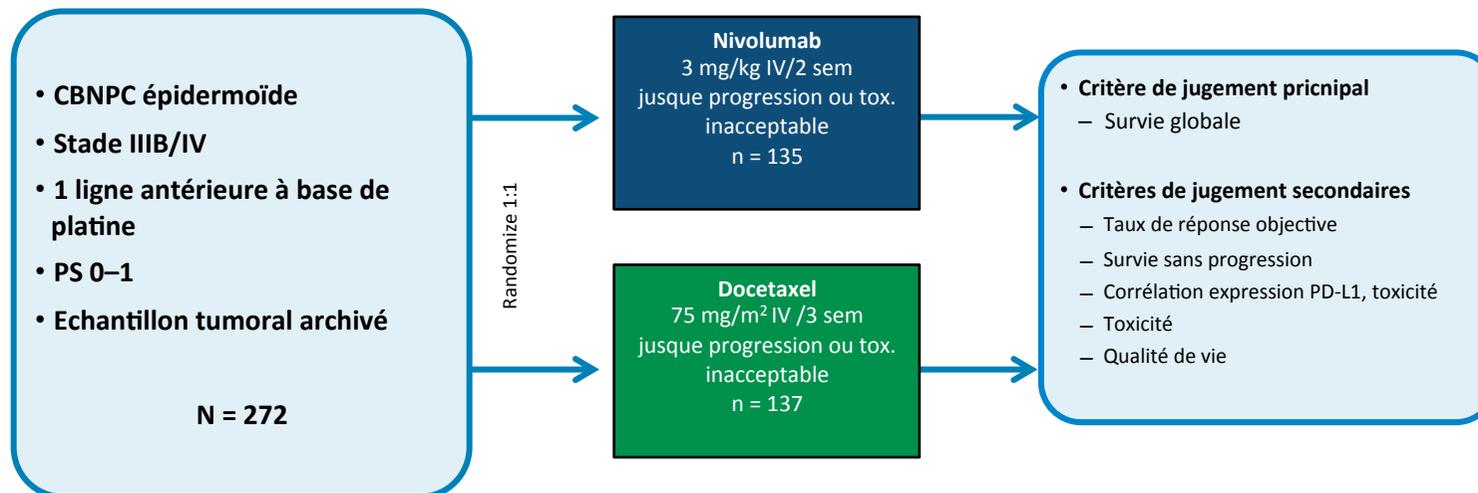
Immunothérapie

Etude	CHECKMATE 017	CHECKMATE 057	KEYNOTE 010	OAK
Molécule	nivolumab	nivolumab	pembrolizumab	atezolizumab
Catégorie	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PDL1
Comparateur	docetaxel	docetaxel	docetaxel	docetaxel
L2 +/- L3	L2	L2*	L2 + L3	L2 + L3
Sélection histologique	épidermoïde	non-épidermoïde	non	non
Sélection PDL1	non	non	≥1%	non
Stratification PDL1	non	non	oui	oui
Critère de jugement principal	Survie globale	Survie globale	Survie sans progression et survie globale, population totale et PDL1 ≥50%	Survie globale population ITT et population PDL1≥1%

*L3 autorisée pour patients mutés traités par TKI

Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

- Etude Checkmate 017



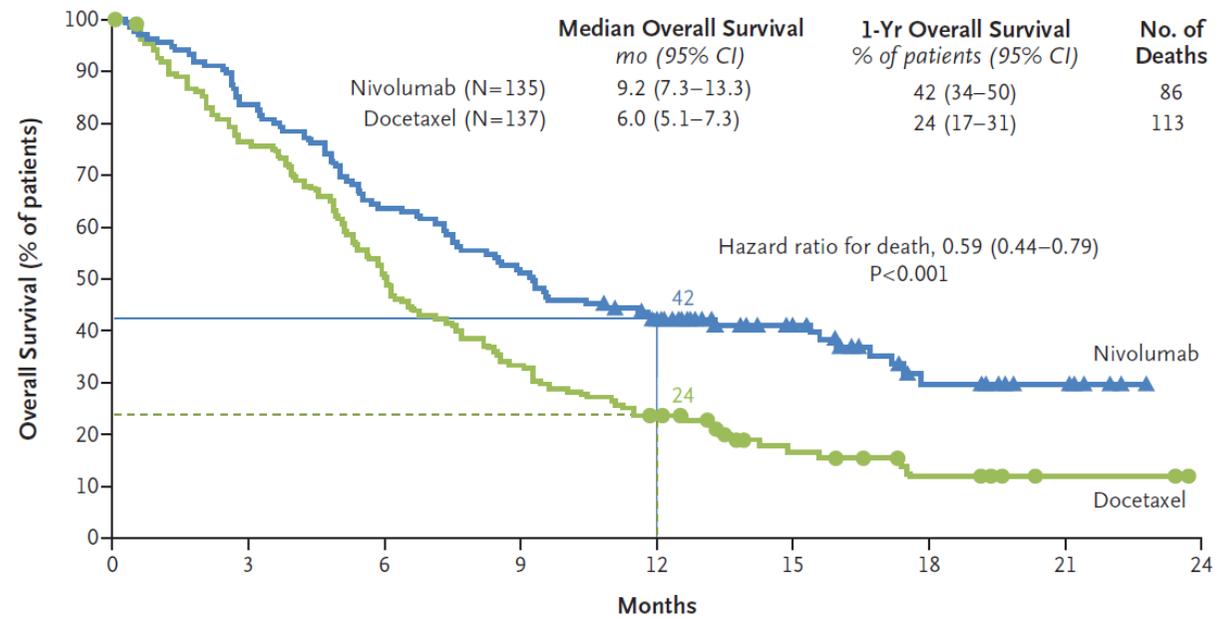
Immunothérapie

Etude	CHECKMATE 017
Molécule	nivolumab
Catégorie	Anti-PD1
Comparateur	docetaxel
L2 +/- L3	L2
Sélection histologique	épidermoïde
Sélection PDL1	non
Stratification PDL1	non
Critère de jugement principal	Survie globale

*L3 autorisée pour patients mutés traités par TKI

Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

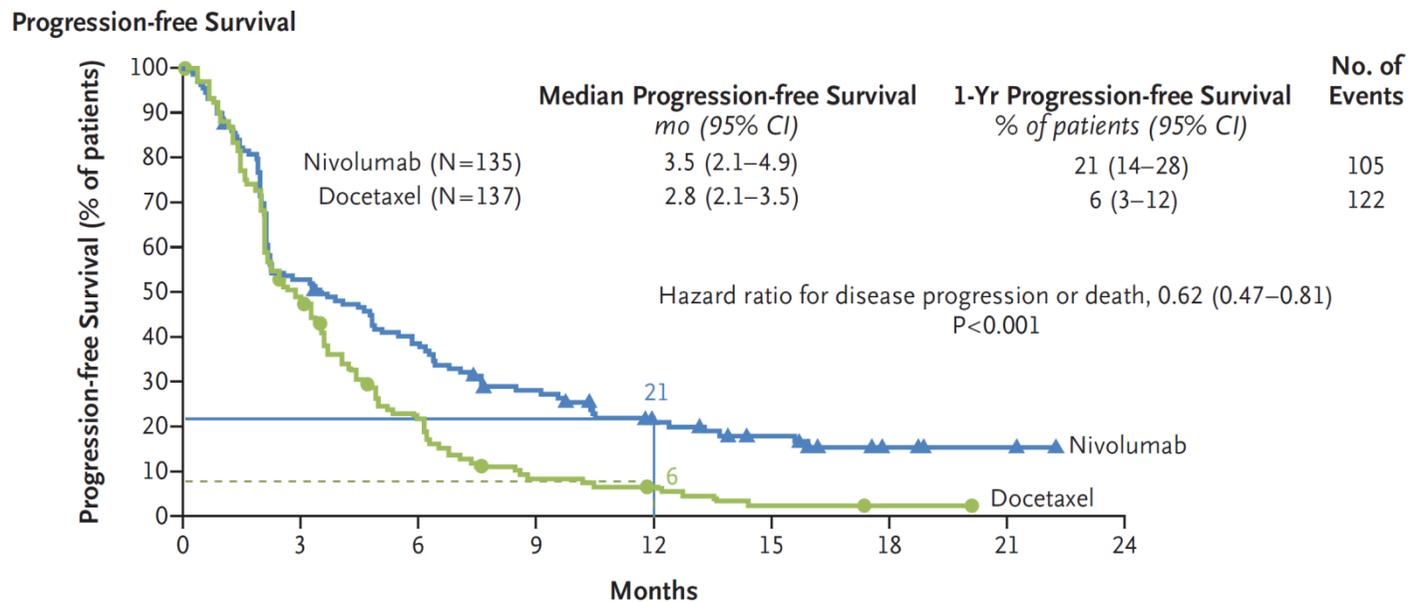
- Etude Checkmate 017



Brahmer et al. NEJM 2015

Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

- Etude Checkmate 017



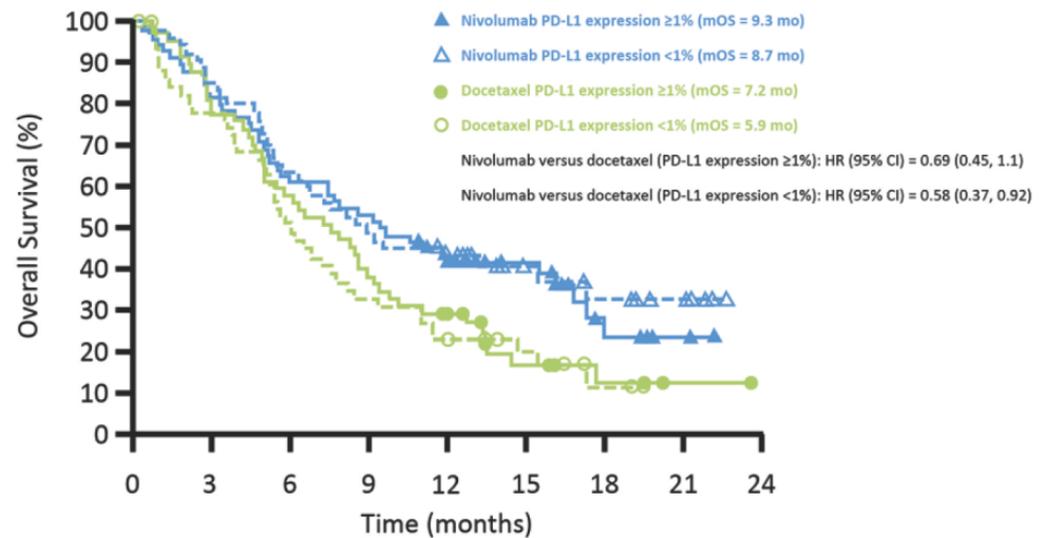
Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

- Etude Checkmate 017

	Nivolumab n = 135	Docetaxel n = 137
ORR, % (95% CI)	20 (14, 28)	9 (5, 15)
P-value^a	0.0083	
Best overall response, %		
Complete response	1 ^b	0
Partial response	19	9
Stable disease	29	34
Progressive disease	41	35
Unable to determine	10	22
Median DOR,^c mo (range)	NR (2.9, 21+)	8.4 (1.4+, 15+)
Median time to response,^c mo (range)	2.2 (1.6, 12)	2.1 (1.8, 9.5)

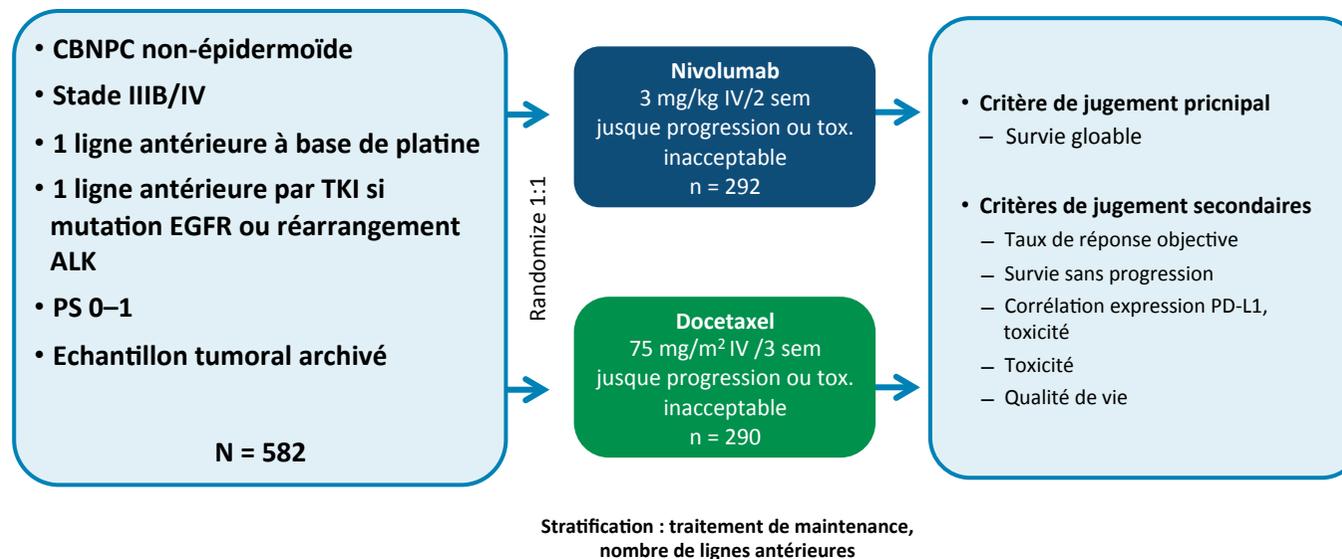
Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

- Etude Checkmate 017
 - Profil de tolérance favorable au nivolumab
 - Bénéfice observé dans tous les sous-groupes
 - Pas d'effet de l'expression de PD-L1



Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057



Immunothérapie

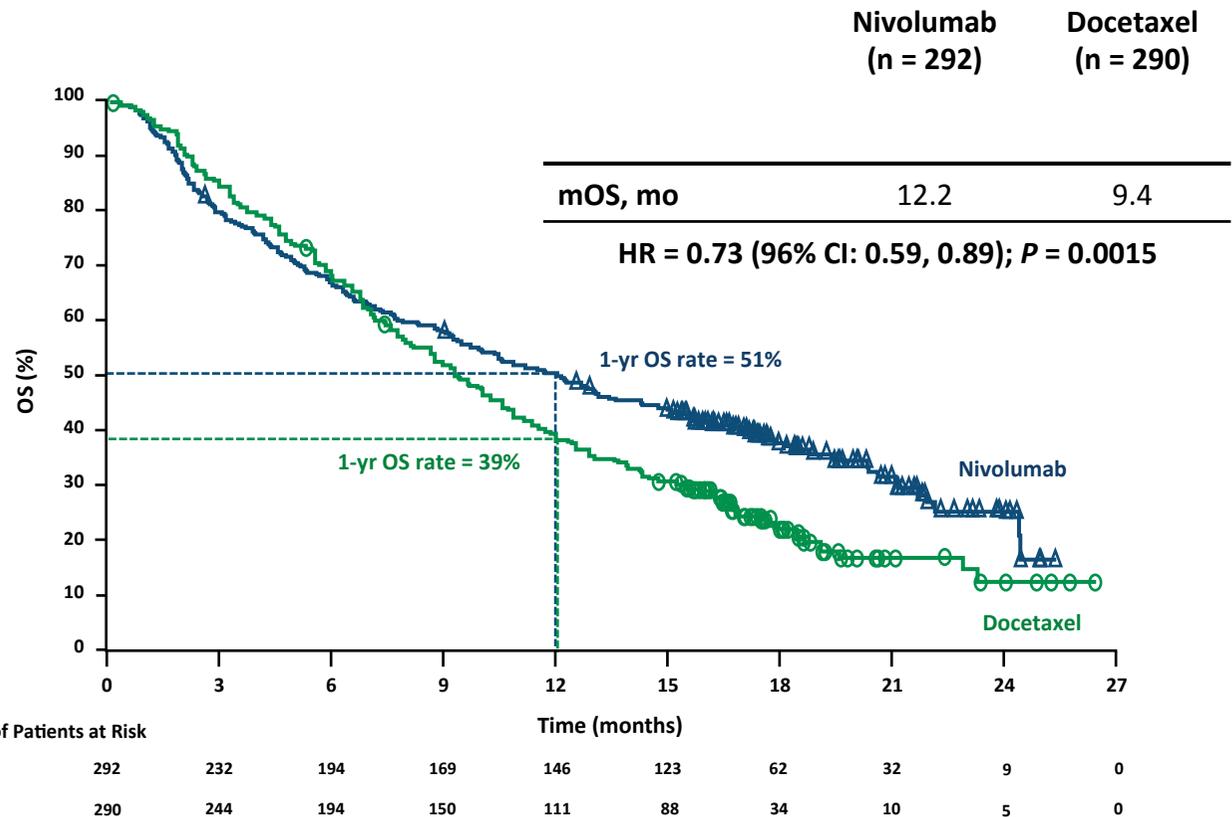
Etude	CHECKMATE 017	CHECKMATE 057
Molécule	nivolumab	nivolumab
Catégorie	Anti-PD1	Anti-PD1
Comparateur	docetaxel	docetaxel
L2 +/- L3	L2	L2*
Sélection histologique	épidermoïde	non-épidermoïde
Sélection PDL1	non	non
Stratification PDL1	non	non
Critère de jugement principal	Survie globale	Survie globale

*L3 autorisée pour patients mutés traités par TKI

Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

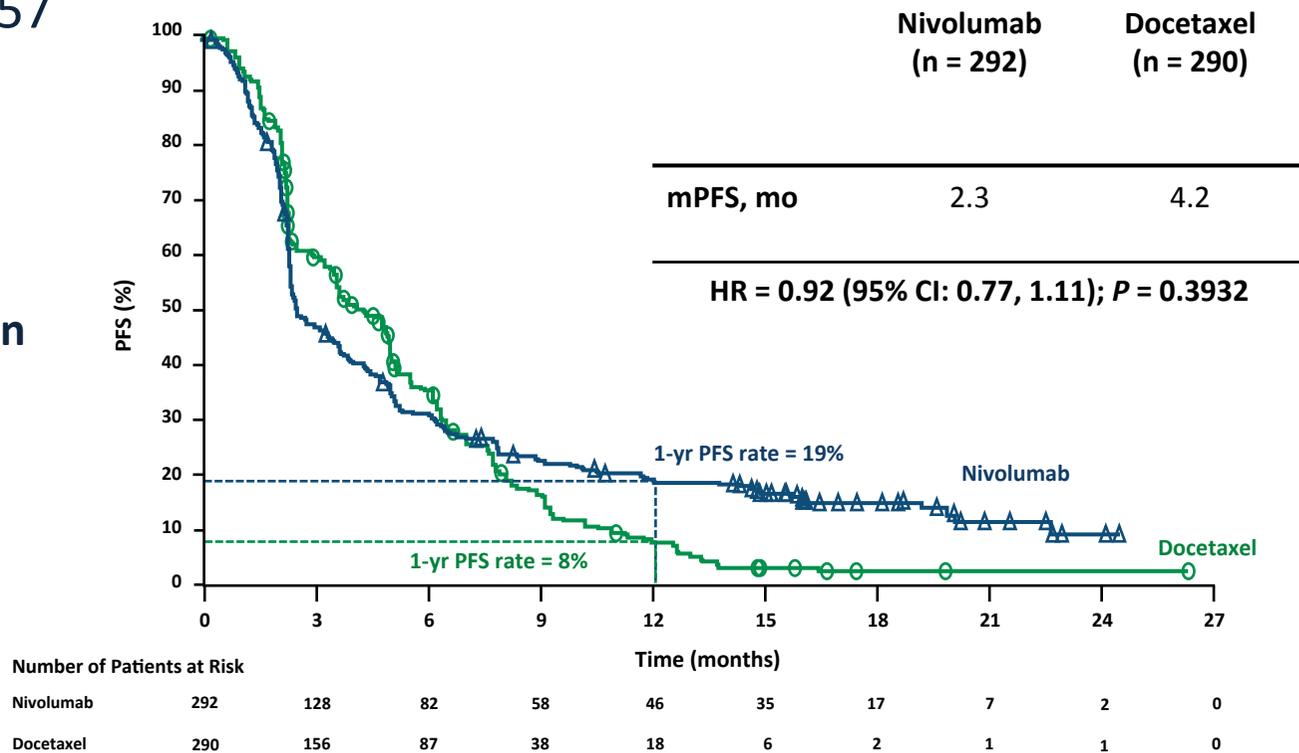
Survie globale



Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

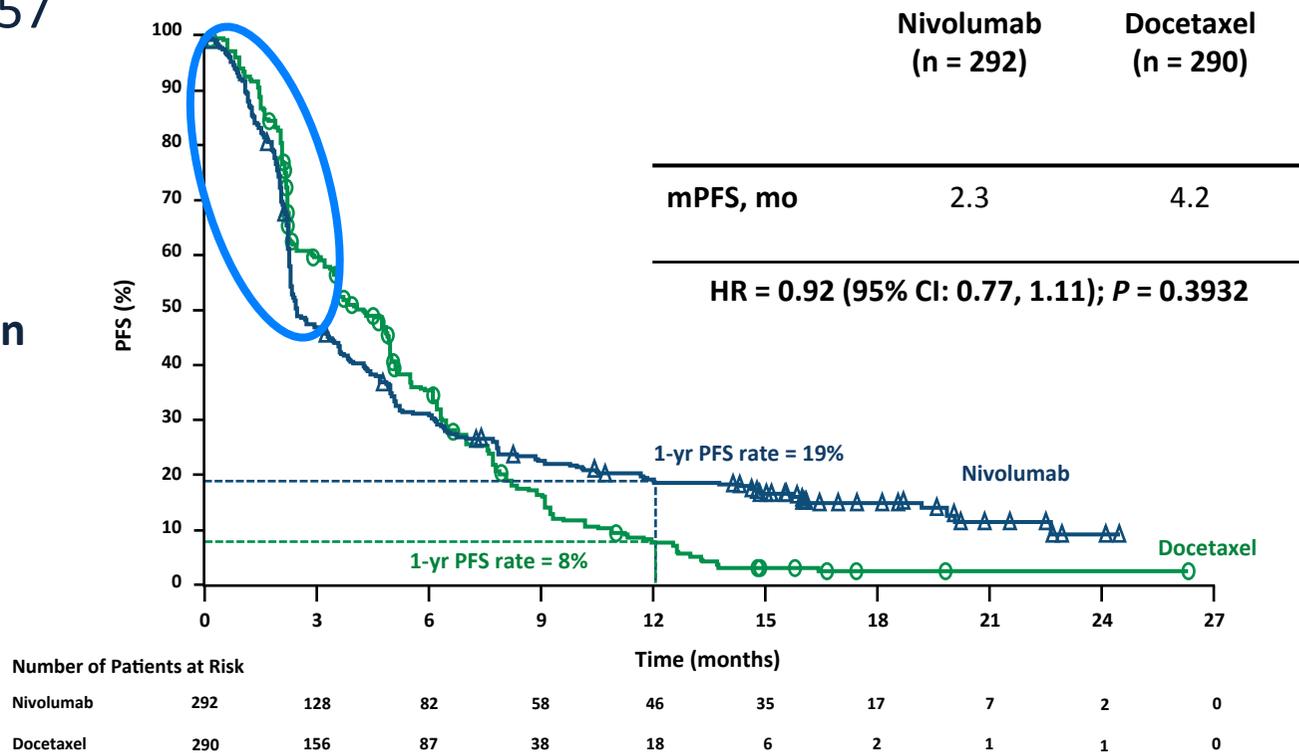
Survie sans progression



Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

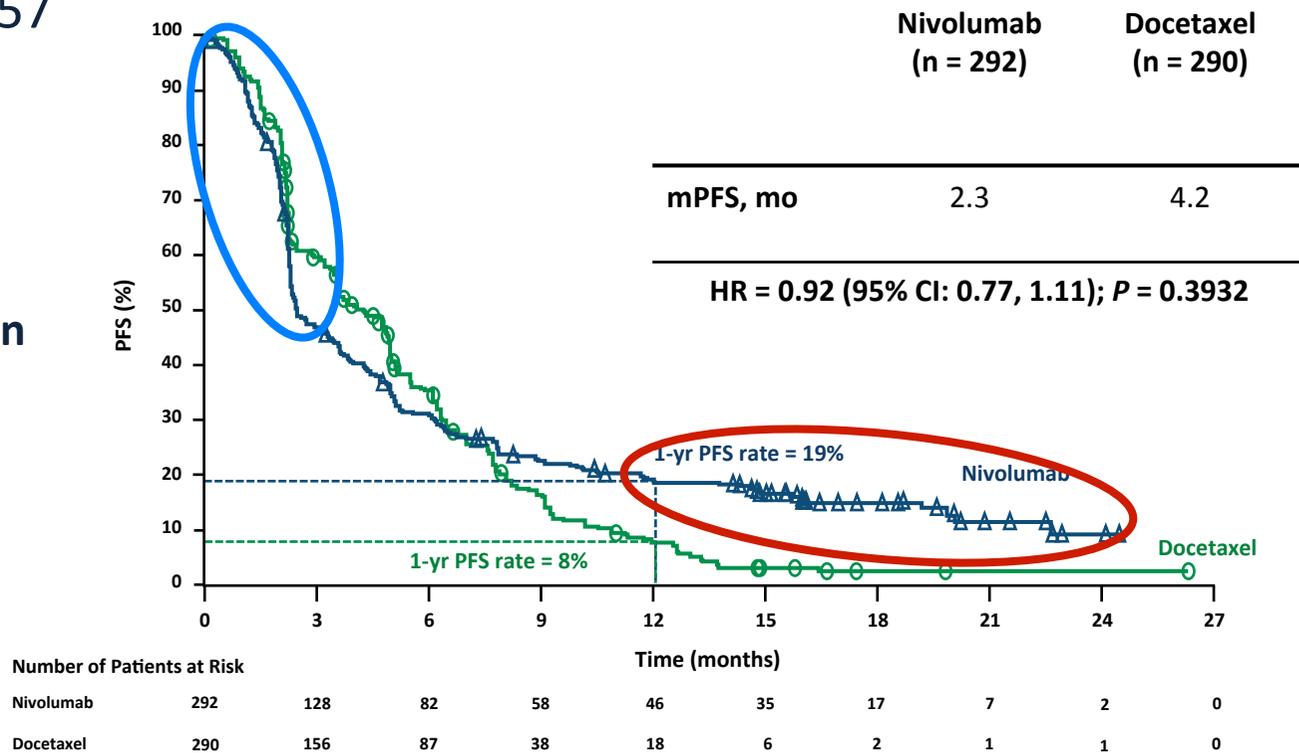
Survie sans progression



Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

Survie sans progression

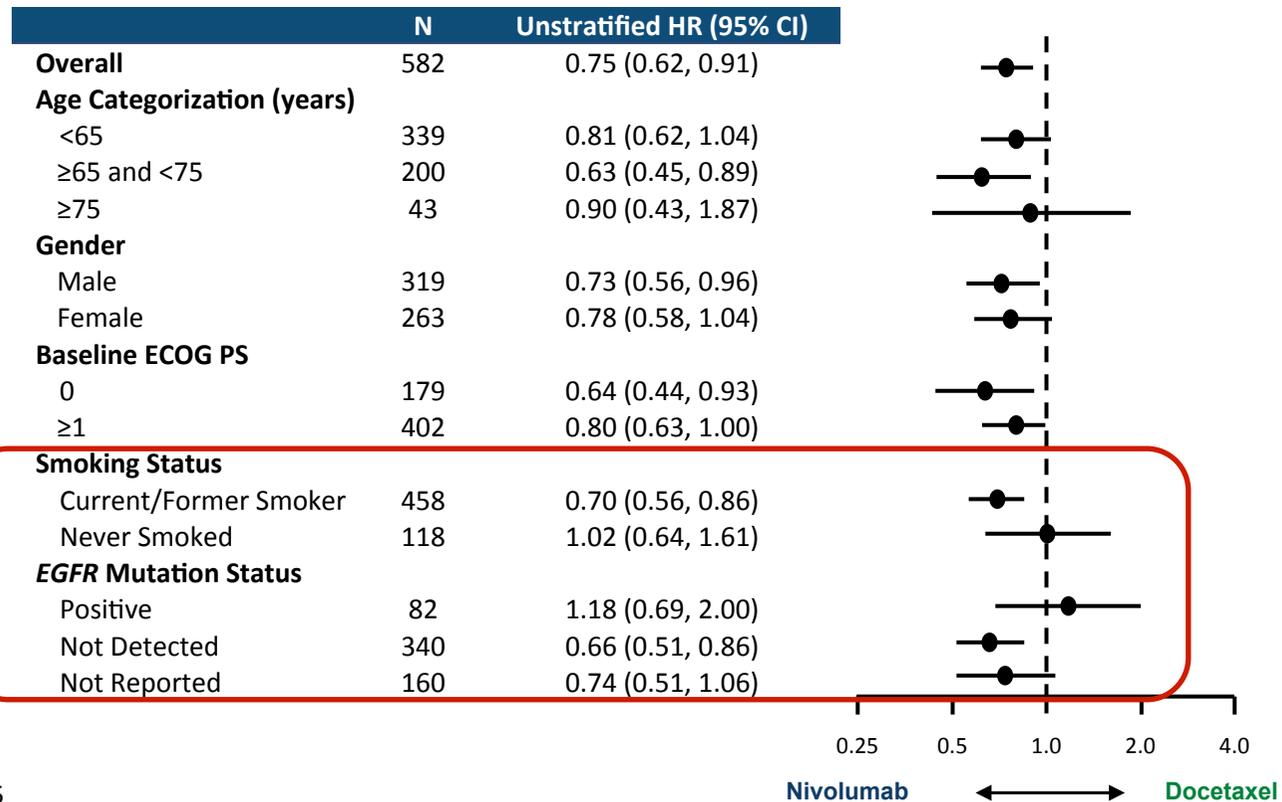


Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
ORR (95% CI)	19% (15, 24)	12% (9, 17)
Odds Ratio (95% CI)	1.72 (1.1, 2.6)	
P-value^a	0.0246	
Best overall response, %		
Complete response	1	<1
Partial response	18	12
Stable disease	25	42
Progressive disease	44	29
Unable to determine	11	16
Median time to response,^b mo (range)	2.1 (1.2, 8.6)	2.6 (1.4, 6.3)
Median DOR,^b mo (range)	17.2 (1.8, 22.6+)	5.6 (1.2+, 15.2+)
Ongoing response,^c %	52	14

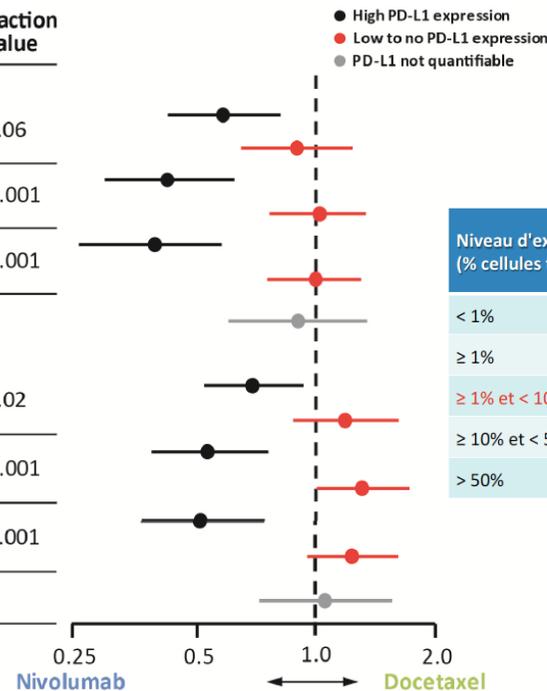
Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes



Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

Le bénéfice lié au nivolumab est tiré par les patients exprimant fortement PDL1

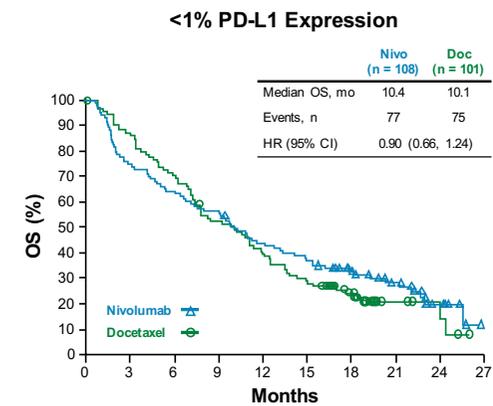
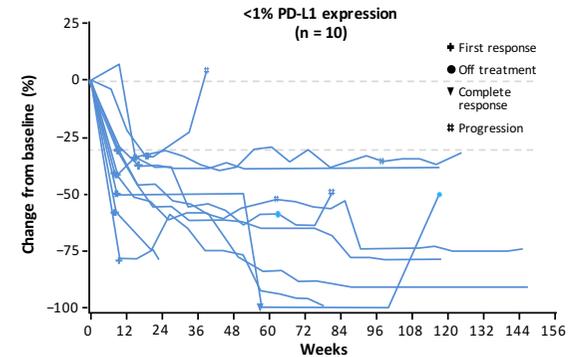
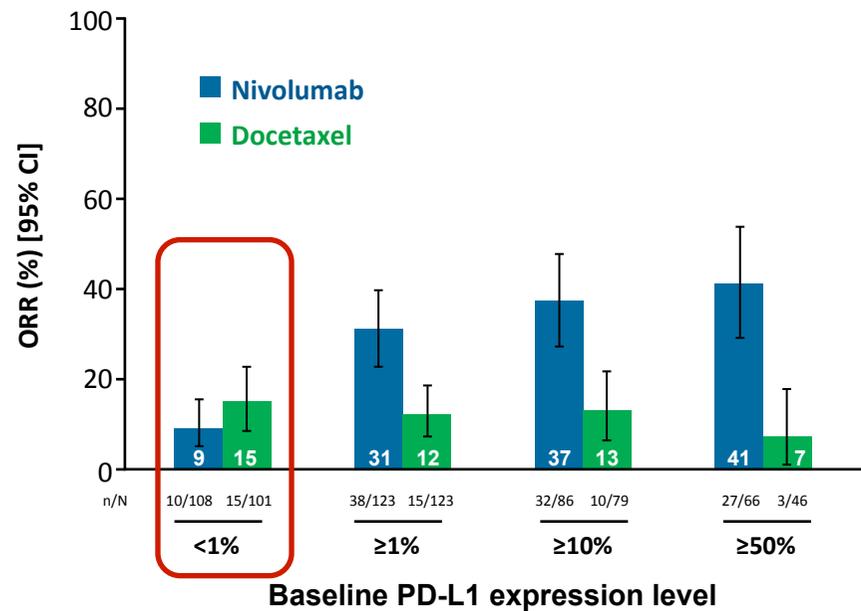
PD-L1 expression level	Nivolumab n	Docetaxel n	Unstratified HR (95% CI)	Interaction P-value
OS				
≥1%	123	123	0.59 (0.43, 0.82)	0.06
<1%	108	101	0.90 (0.66, 1.24)	
≥5%	95	86	0.43 (0.30, 0.63)	<0.001
<5%	136	138	1.01 (0.77, 1.34)	
≥10%	86	79	0.40 (0.26, 0.59)	<0.001
<10%	145	145	1.00 (0.76, 1.31)	
Not quantifiable at baseline	61	66	0.91 (0.61, 1.35)	
PFS				
≥1%	123	123	0.70 (0.53, 0.94)	0.02
<1%	108	101	1.19 (0.88, 1.61)	
≥5%	95	86	0.54 (0.39, 0.76)	<0.001
<5%	136	138	1.31 (1.01, 1.71)	
≥10%	86	79	0.52 (0.37, 0.75)	<0.001
<10%	145	145	1.24 (0.96, 1.61)	
Not quantifiable at baseline	61	66	1.06 (0.73, 1.56)	



Niveau d'expression PDL1 (% cellules tumorales exprimant PDL1 – Dako 28.8)	HR non stratifié (IC 95%) Nivolumab vs docetaxel (survie globale)
< 1%	0.90 (0.66, 1.24)
≥ 1%	0.59 (0.43, 0.82)
≥ 1% et < 10%	1.33 (0.79, 2.24)
≥ 10% et < 50%	0.61 (0.30, 1.23)
> 50%	0.32 (0.20, 0.53)

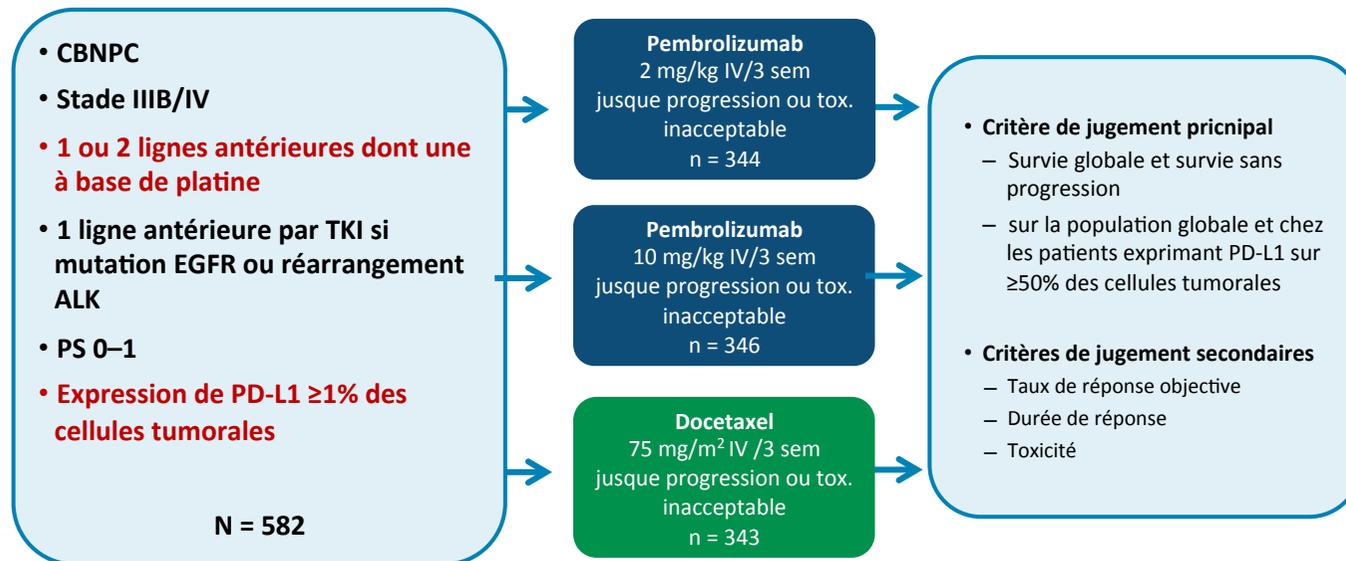
Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

Les patients PDL1<1% peuvent tirer bénéfice du nivolumab



Pembrolizumab dans les CBNPC PDL1+

- Etude Keynote-010



Immunothérapie

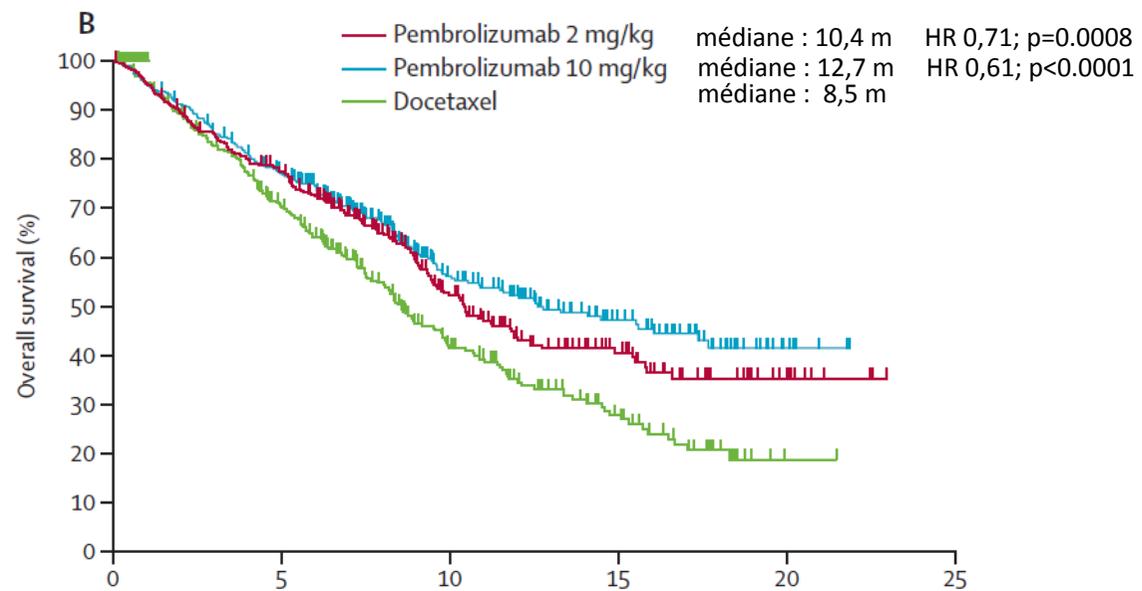
Etude	CHECKMATE 017	CHECKMATE 057	KEYNOTE 010
Molécule	nivolumab	nivolumab	pembrolizumab
Catégorie	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PD1
Comparateur	docetaxel	docetaxel	docetaxel
L2 +/- L3	L2	L2*	L2 + L3
Sélection histologique	épidermoïde	non-épidermoïde	non
Sélection PDL1	non	non	≥1%
Stratification PDL1	non	non	oui
Critère de jugement principal	Survie globale	Survie globale	Survie sans progression et survie globale, population totale et PDL1 ≥50%

*L3 autorisée pour patients mutés traités par TKI

Pembrolizumab dans les CBNPC PDL1+

- Etude Keynote-010

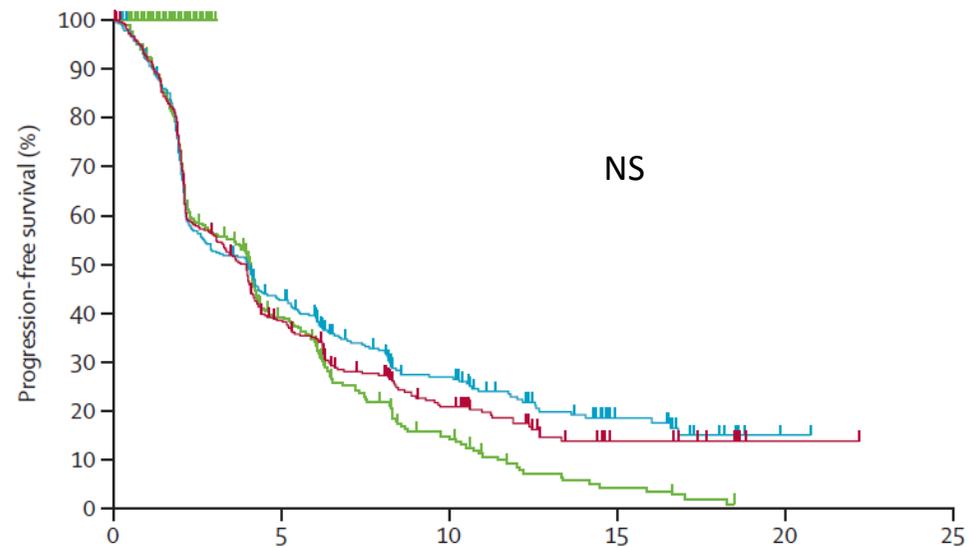
Survie globale



Pembrolizumab dans les CBNPC PDL1+

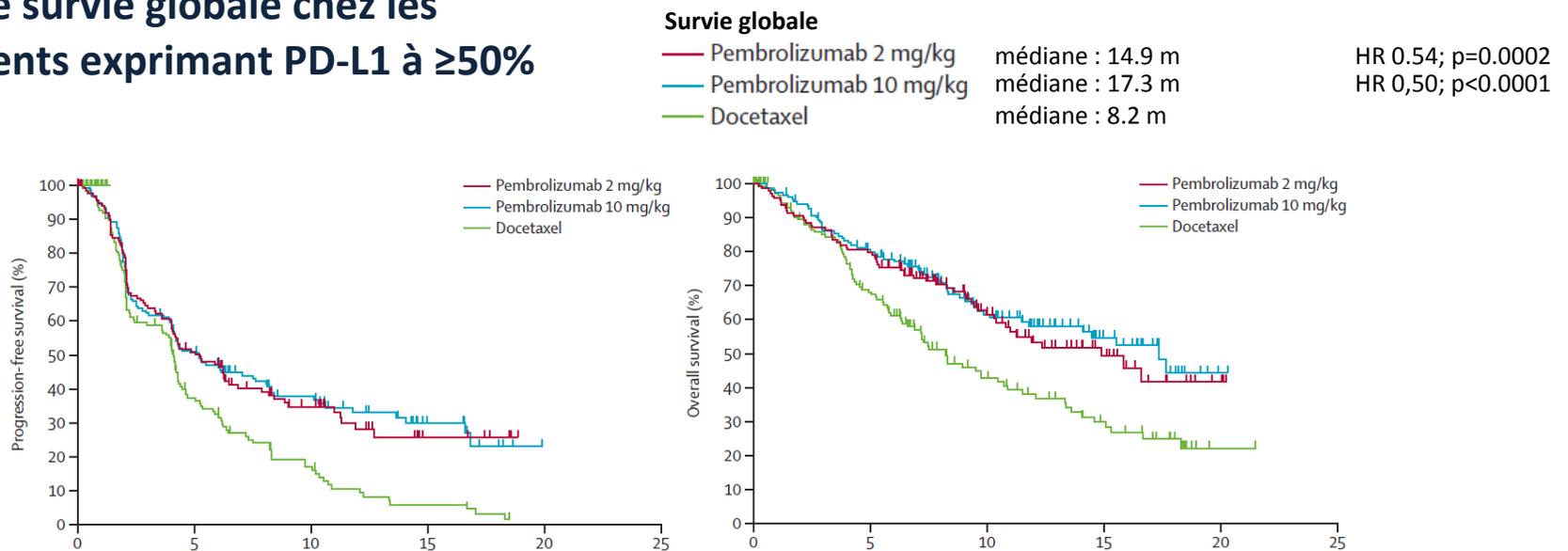
- Etude Keynote-010

Survie sans progression



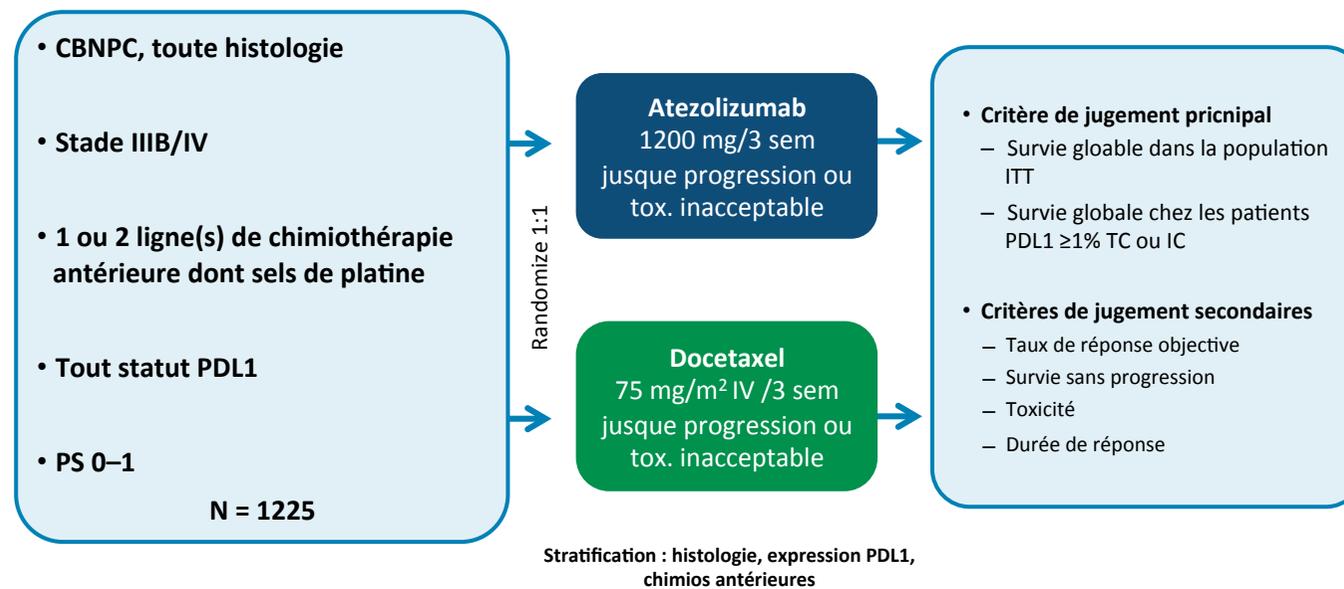
Pembrolizumab dans les CBNPC PDL1+

- Etude Keynote-010
**Bénéfice de survie sans progression
et de survie globale chez les
patients exprimant PD-L1 à $\geq 50\%$**



Atezolizumab dans les CBNPC

- Etude OAK



Immunothérapie

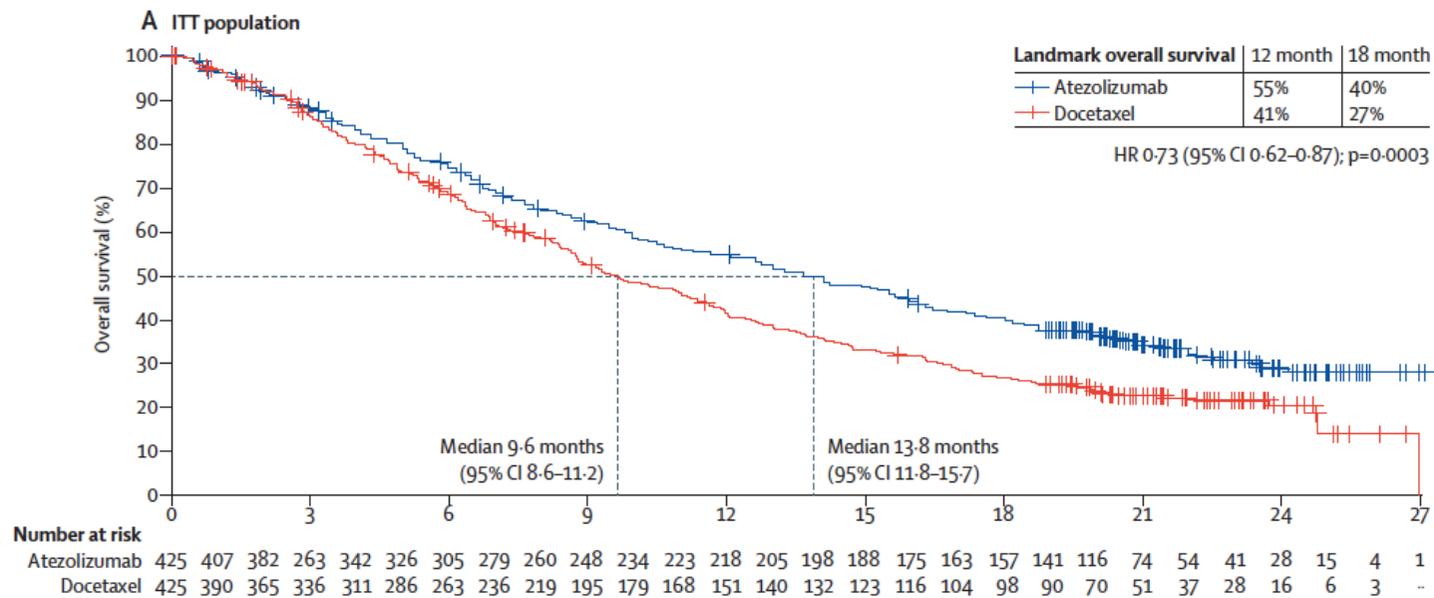
Etude	CHECKMATE 017	CHECKMATE 057	KEYNOTE 010	OAK
Molécule	nivolumab	nivolumab	pembrolizumab	atezolizumab
Catégorie	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PDL1
Comparateur	docetaxel	docetaxel	docetaxel	docetaxel
L2 +/- L3	L2	L2*	L2 + L3	L2 + L3
Sélection histologique	épidermoïde	non-épidermoïde	non	non
Sélection PDL1	non	non	≥1%	non
Stratification PDL1	non	non	oui	oui
Critère de jugement principal	Survie globale	Survie globale	Survie sans progression et survie globale, population totale et PDL1 ≥50%	Survie globale population ITT et population PDL1≥1% TC ou IC

*L3 autorisée pour patients mutés traités par TKI

Atezolizumab dans les CBNPC

- Etude OAK

Survie globale, population ITT



Rittmeyer et al. Lancet 2016

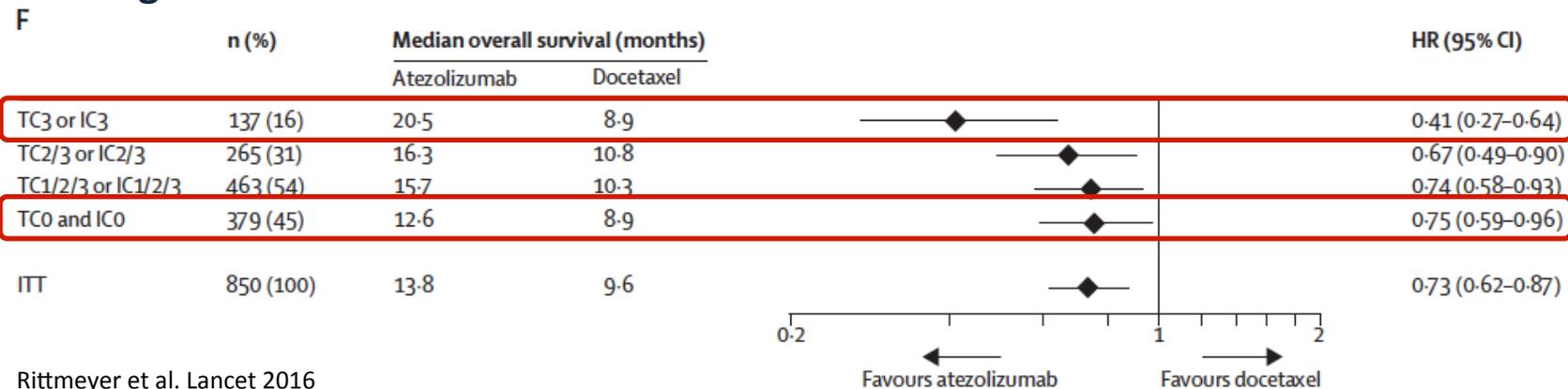
Atezolizumab dans les CBNPC

- Etude OAK

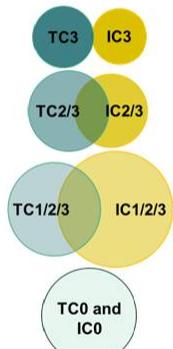
Répartition statut PDL1

	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)	Overall (N=850)
PD-L1 subgroups			
TC3 or IC3	72 (17%)	65 (15%)	137 (16%)
TC2/3 or IC2/3	129 (30%)	136 (32%)	265 (31%)
TC1/2/3 or IC1/2/3†	241 (57%)	222 (52%)	463 (54%)
TC0 and IC0	180 (42%)	199 (47%)	379 (45%)

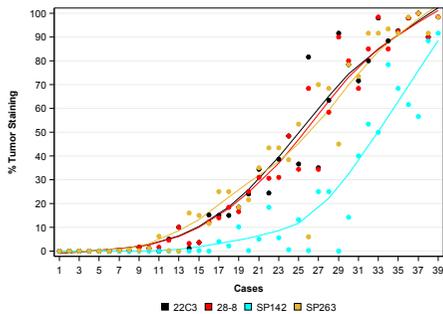
Survie globale selon statut PDL1



Atezolizumab dans les CBNPC

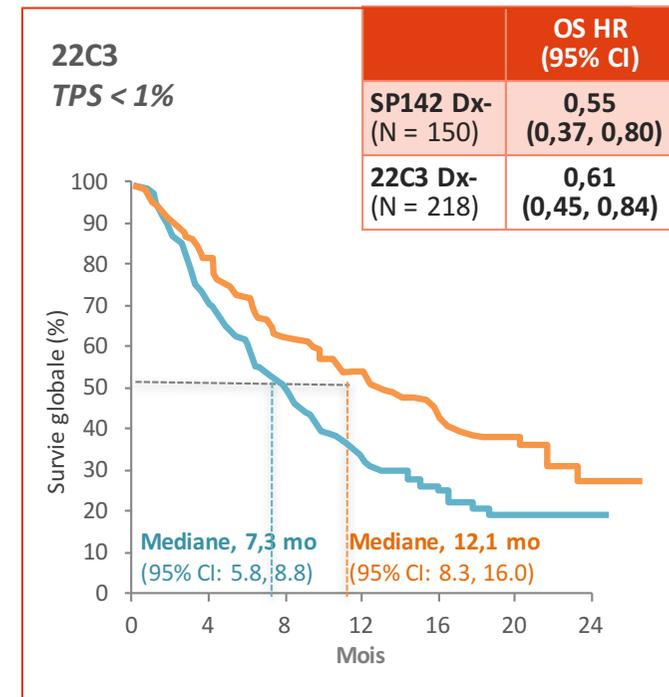
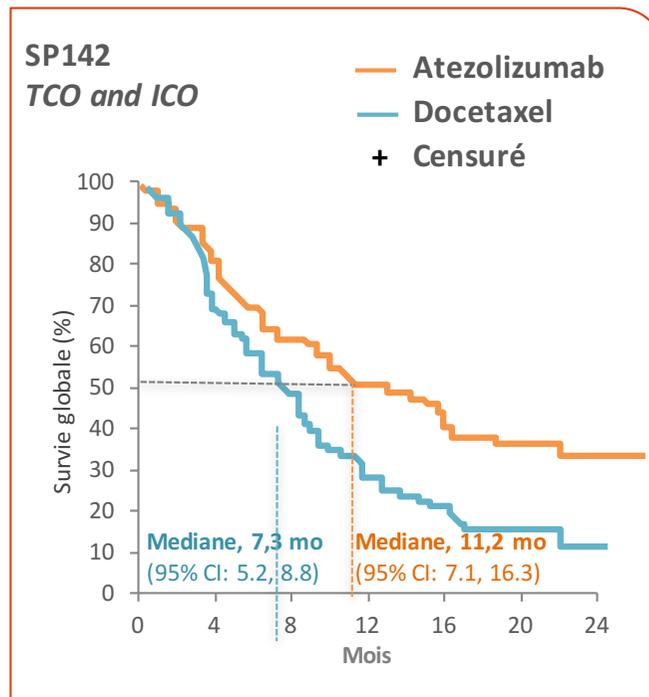


PD-L1 expression levels
TC/IC overlap in POPLA
Percentage of tumor area, TC3 or IC3
; and IC < 1% PD-L1+, respectively



Hirsch et al. AACR 2016
Gadgeel et al. ESMO 2017

Bénéfice de survie globale chez les patients n'exprimant pas PDL1, quel que soit le test utilisé

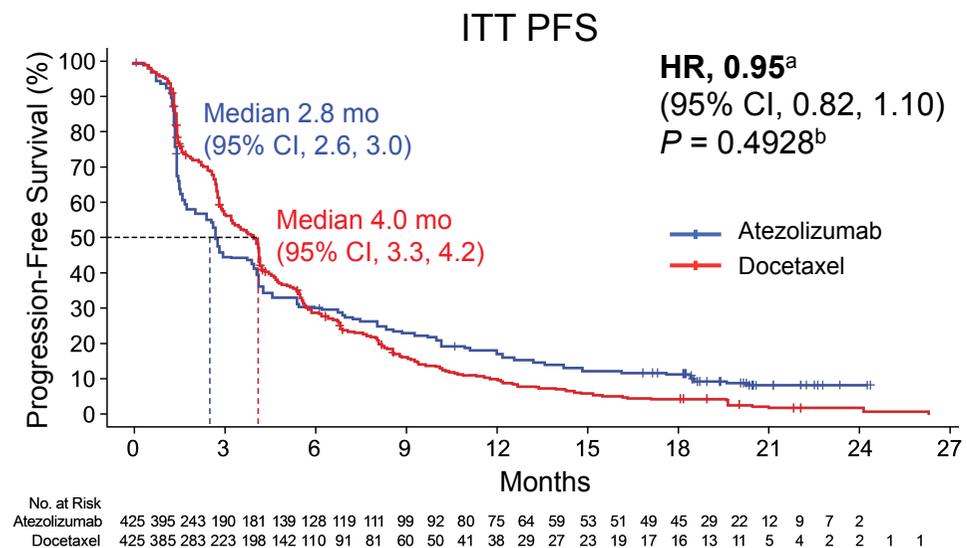


Atezolizumab dans les CBNPC

- Etude OAK

Objective response (TC1/2/3 or IC1/2/3)		
Objective response	43/241 (18%)	36/222 (16%)
Complete response	5/241 (2%)	1/222 (<1%)
Partial response	38/241 (16%)	35/222 (16%)
Stable disease	79/241 (33%)	85/222 (38%)
Progressive disease	102/241 (42%)	59/222 (27%)
Missing or unevaluable	17/241 (7%)	42/222 (19%)

Pas de bénéfice en survie sans progression



Synthèse

Molécules disponibles

- Ramucirumab : pas d'AMM en France dans le poumon
- Nintedanib : AMM européenne, pas de remboursement
- Bevacizumab : pas d'AMM au-delà de la 1^{ère} ligne

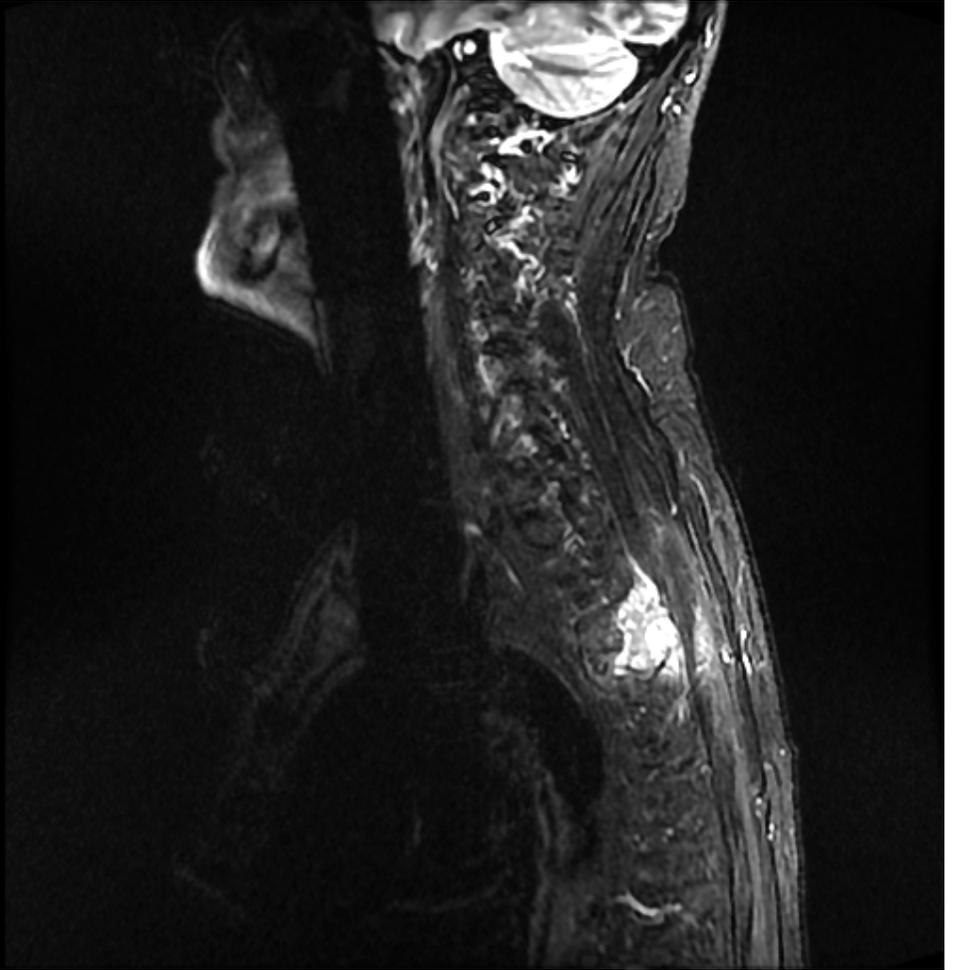
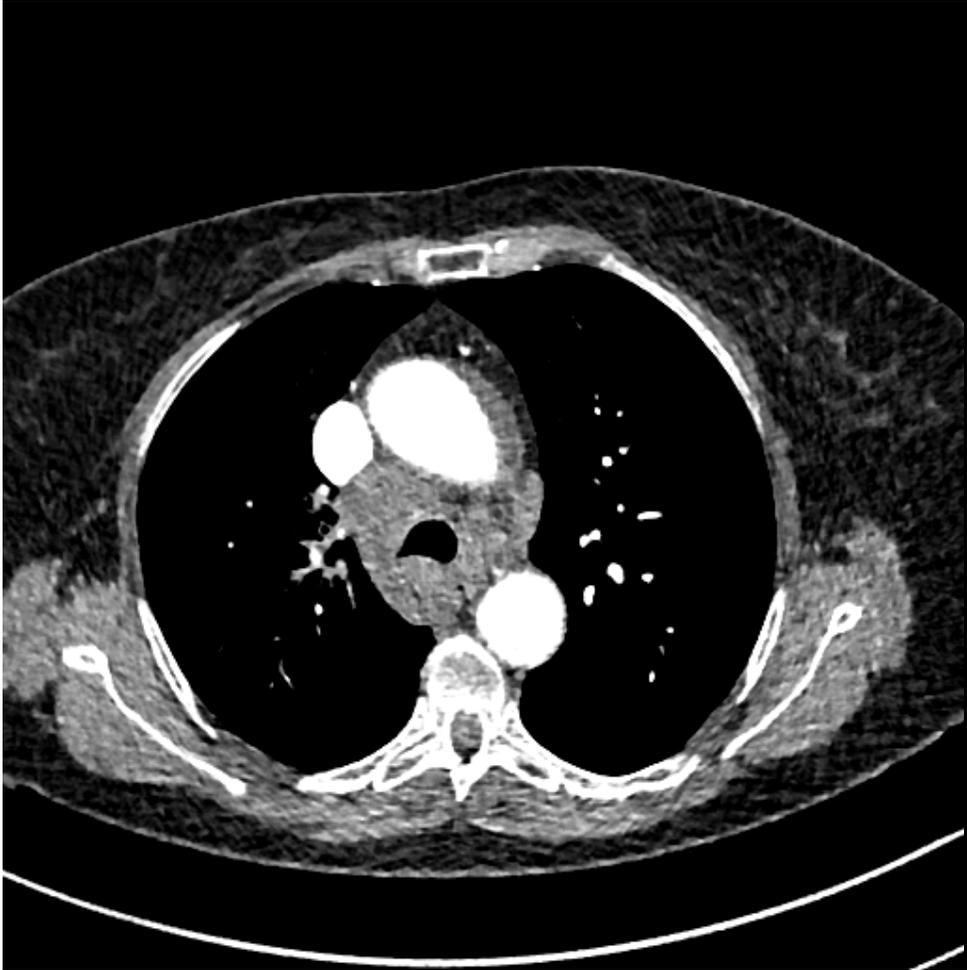
- Erlotinib : AMM, remboursement
- Afatinib : AMM européenne, pas de remboursement

- Nivolumab (épi et non-épi) : AMM, remboursement
- Pembrolizumab (2^{ème} ligne) : AMM, remboursement
- Atezolizumab : AMM en attente

Synthèse

Éléments à prendre en compte dans la décision thérapeutique

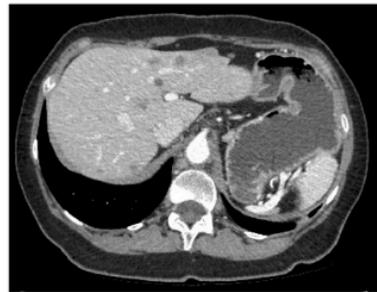
- Terrain :
 - Etat général
 - Age du patient
 - Co-morbidités, contre-indications (ATCD auto-immuns par ex)
 - Statut tabagique
 - Tolérance de la 1ère ligne
- Tumeur :
 - Histologie (pemetrexed)
 - Statut EGFR
 - Statut PDL1 (pembrolizumab)
- Traitements
 - Objectifs du traitement : contrôle des symptômes vs. bénéfique à long terme



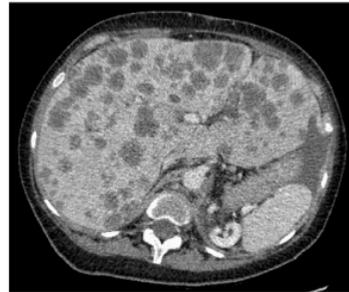
Concept d'hyperprogression



Before
(-8 weeks)

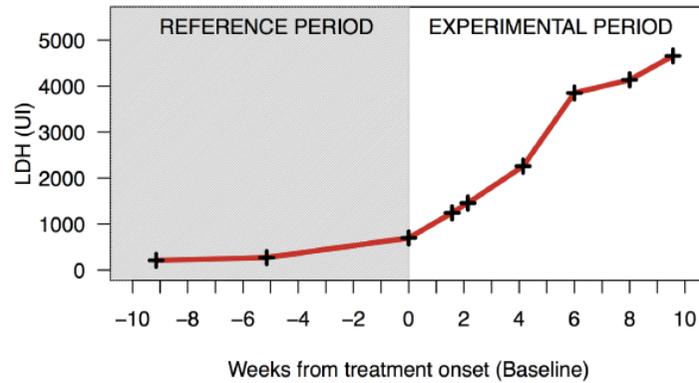


Baseline

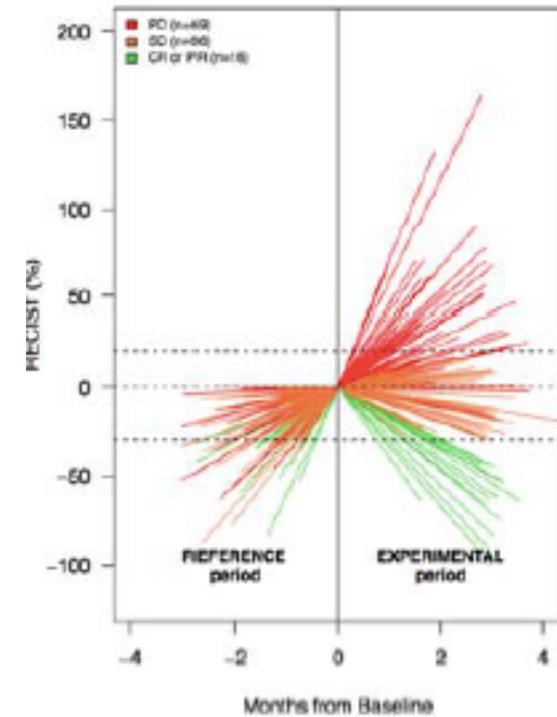


1st Evaluation
(+8 weeks)

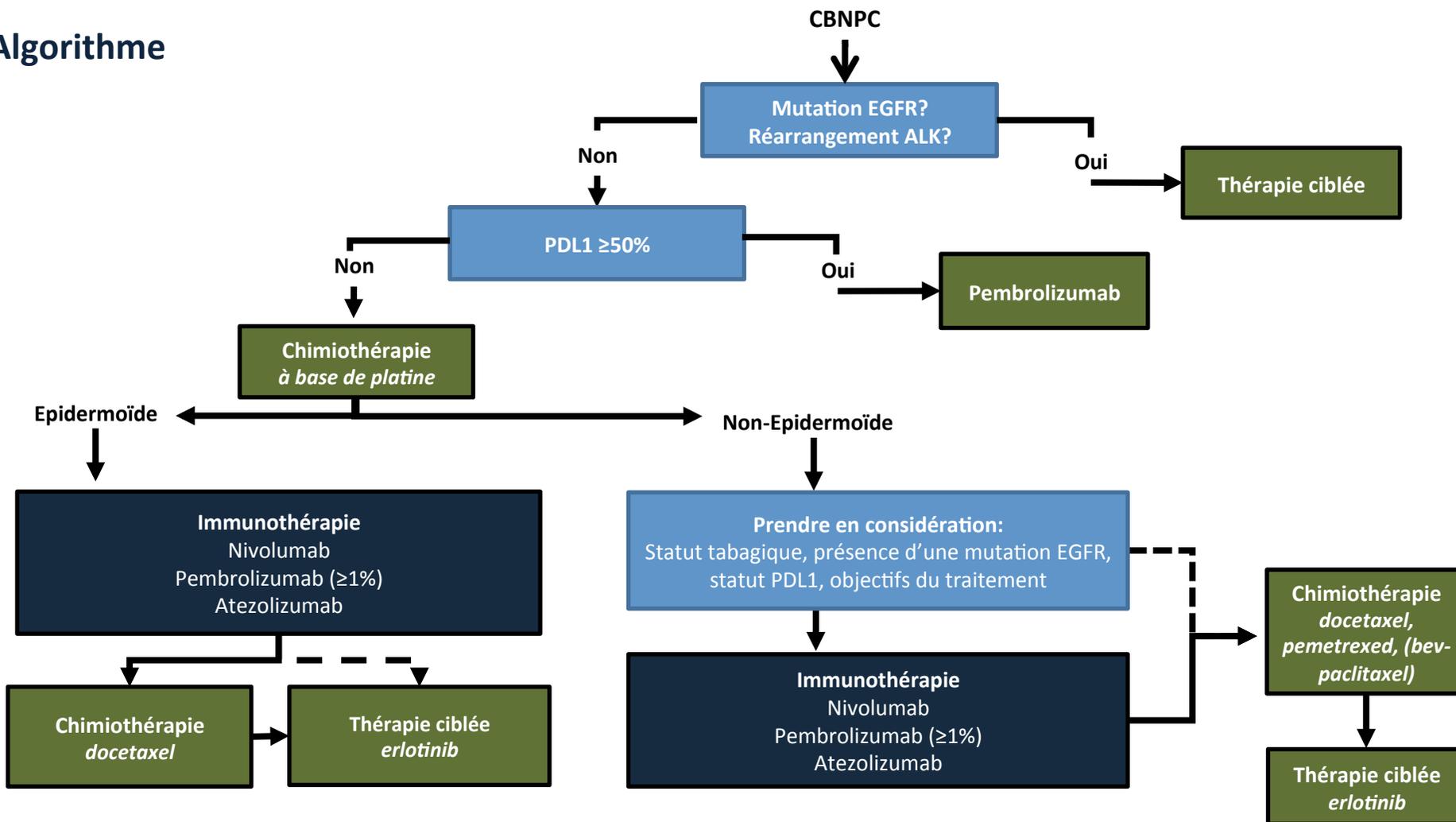
1B



9% des pts



Algorithme



3^{ème} ligne et plus

- Quelques études ont inclus des patients en 3^{ème} ligne :
 - BR.21 (erlotinib)
 - Keynote-010 (pembrolizumab)
 - OAK (atezolizumab)
 - Ultimate (bevacizumab paclitaxel)
- Pas d'étude prospective randomisée exclusivement dédiée à la 3^{ème} ligne

3^{ème} ligne et plus

Etude rétrospective de patients traités en 3^{ème} ligne

- 613 patients ayant reçu une 1^{ère} ligne
- 173 ont reçu une 3^{ème} ligne (chimio : 131; TKI : 42)
- Survie au-delà de la 3^{ème} ligne plus longue chez :
 - patients < 70 ans
 - petits fumeurs (<10 PA)
 - asymptomatiques
 - perte de poids < 5kg depuis le début de la 2nde ligne
 - PS 0-1
 - absence de localisation extra-thoracique à l'instauration de la 3^{ème} ligne

4^{ème} ligne

Etude rétrospective de patients traités en 4^{ème} ligne

- 151 patients traités en 4^{ème} ligne
- Facteurs pronostiques après analyse multivariée :

	Hazard Ratio	IC 95%	p
Karnofsky index $\geq 90\%$ at the start of the 4th-line therapy	0,31	0,16-0,58	0,0003
Early stage at diagnosis	0,37	0,19-0,75	0,006
PD as BOR in the 3 lines of treatment	3,06	1,64-5,73	0,0005
Absence of grade ≥ 3 AE during first line therapy	0,56	0,32-0,98	0,041

Take home messages

- L'immunothérapie est maintenant le traitement de référence en 2^{ème} ligne, chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie en 1^{ère} ligne
- Quelques situations doivent faire considérer les alternatives à l'immunothérapie : sujet non fumeur, muté EGFR, recherche d'une régression tumorale, absence d'expression de PDL1
- Le statut PDL1 conditionne la prescription de certaines immunothérapies (pembrolizumab) mais l'absence d'expression ne doit pas faire renoncer à l'immunothérapie
- Les données de la littérature au-delà de la 2^{ème} ligne sont faibles. Par extrapolation, les molécules ayant l'AMM en 2^{ème} ligne sont utilisées.