



# CBNPC sans addiction oncogénique 2<sup>ème</sup> 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

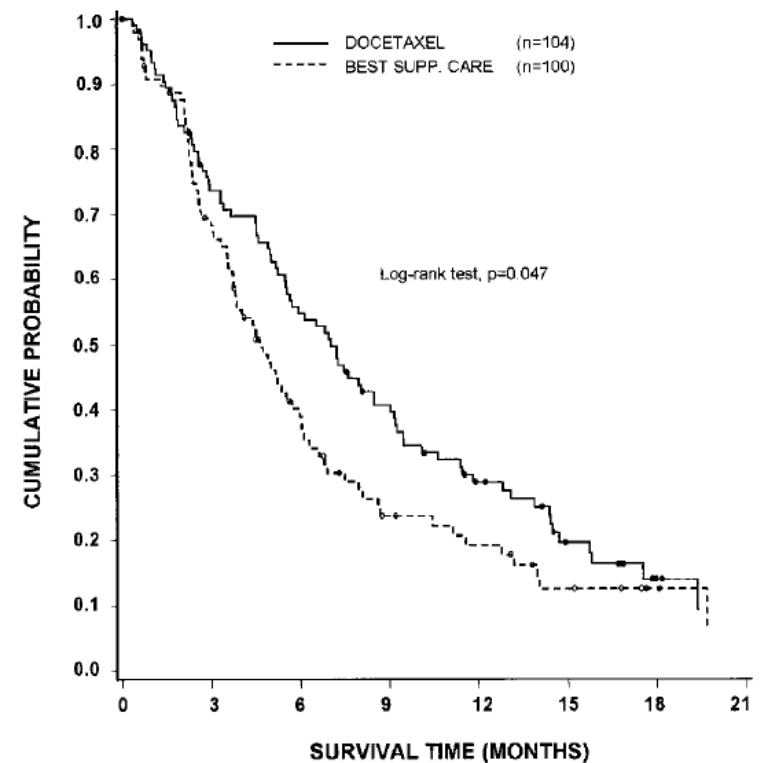
- TAX 317 :

- Docetaxel vs. BSC
    - Survie à 1 an : 37% vs. 12%
    - **Réponse Objective : 7,1%**
    - Survie globale : 7 mois vs. 4,6 mois

- TAX 320 :

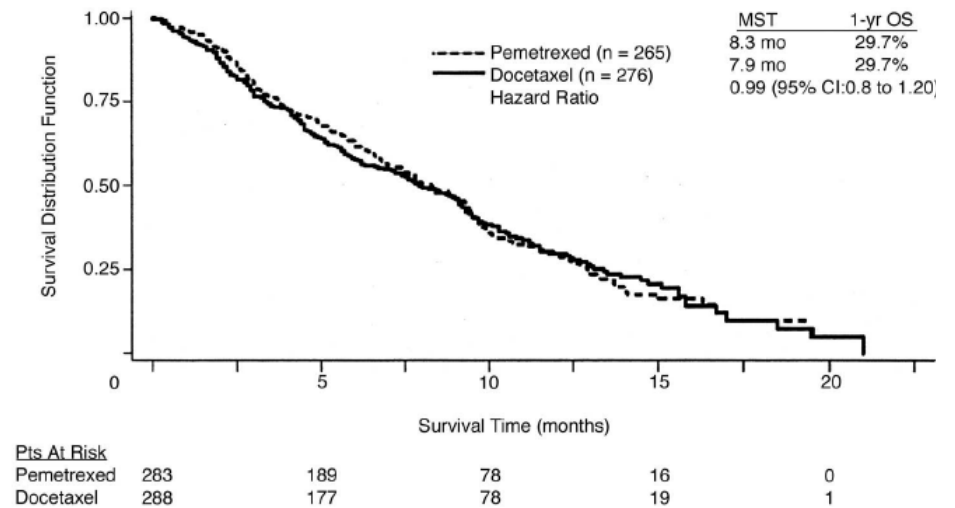
- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vs. Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> vs. Ifosfamide/vinorelbine
    - Survie à 1 an : 31% vs 21% vs. 19%
    - **RO : 6,7%** vs. 10,8% vs. 0,8%

Shepherd et al. J Clin Oncol 2000



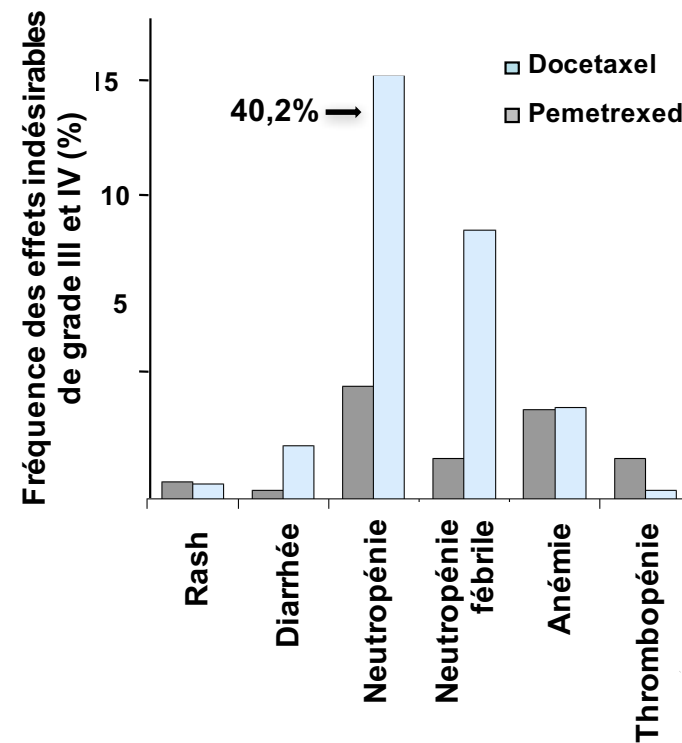
# Chimiothérapie seule

- 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

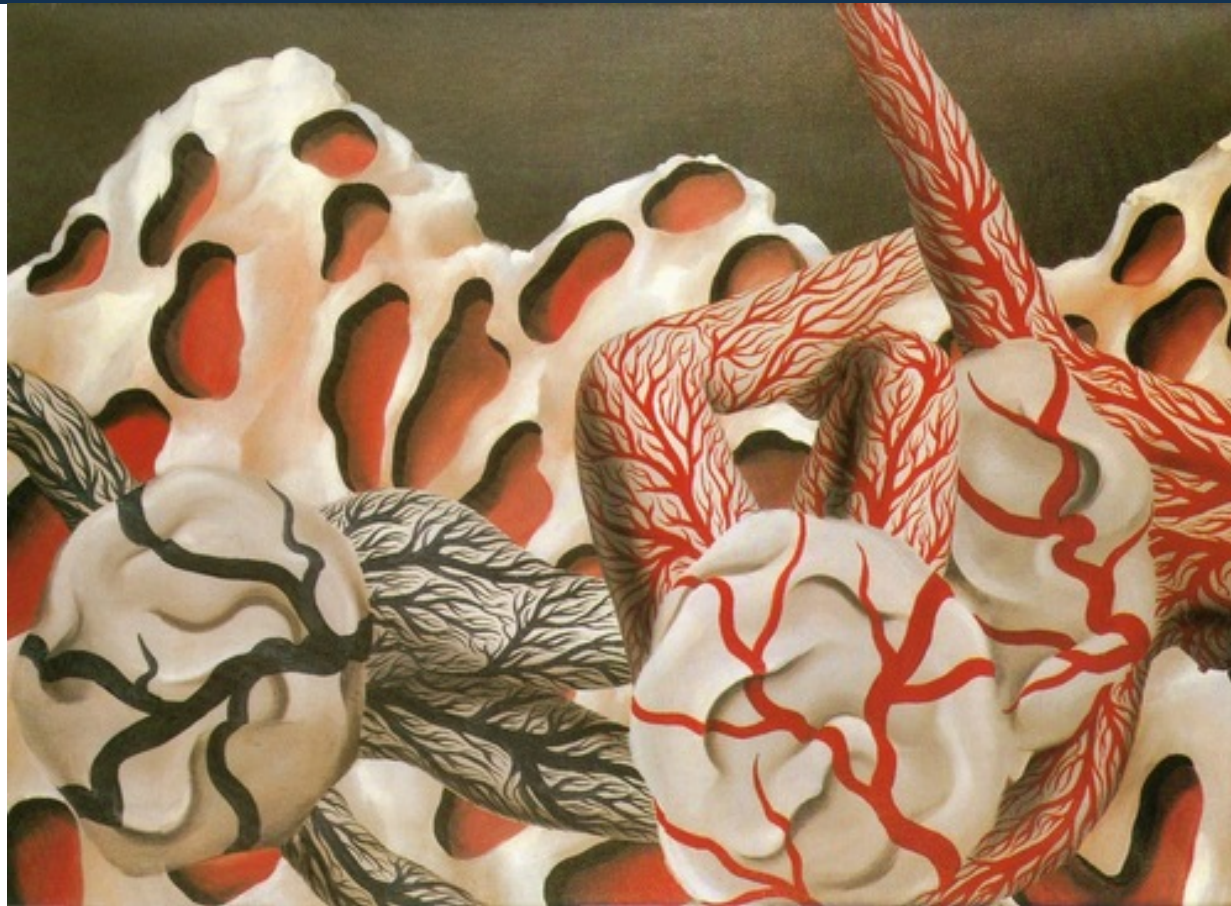


# Chimiothérapie seule

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



# Chimiothérapie et anti-angiogéniques



R. Magritte



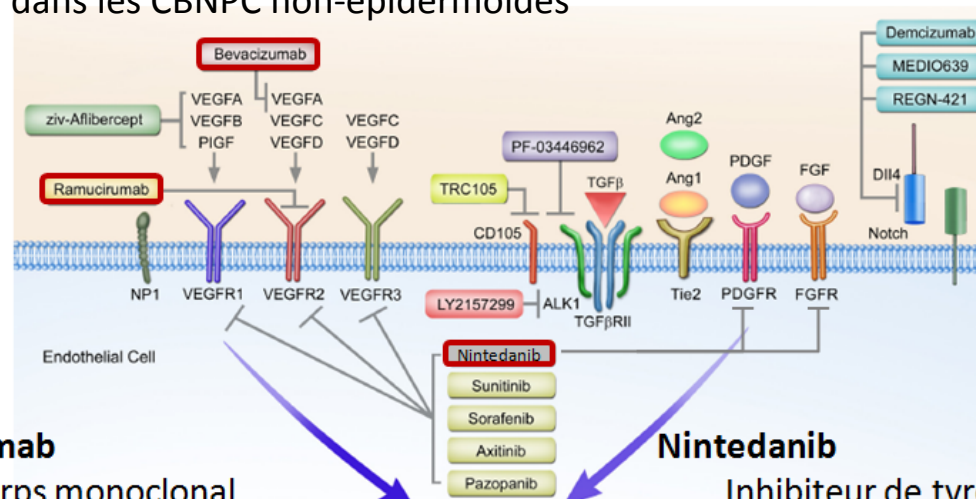
# Chimiothérapie et anti-angiogéniques

## 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

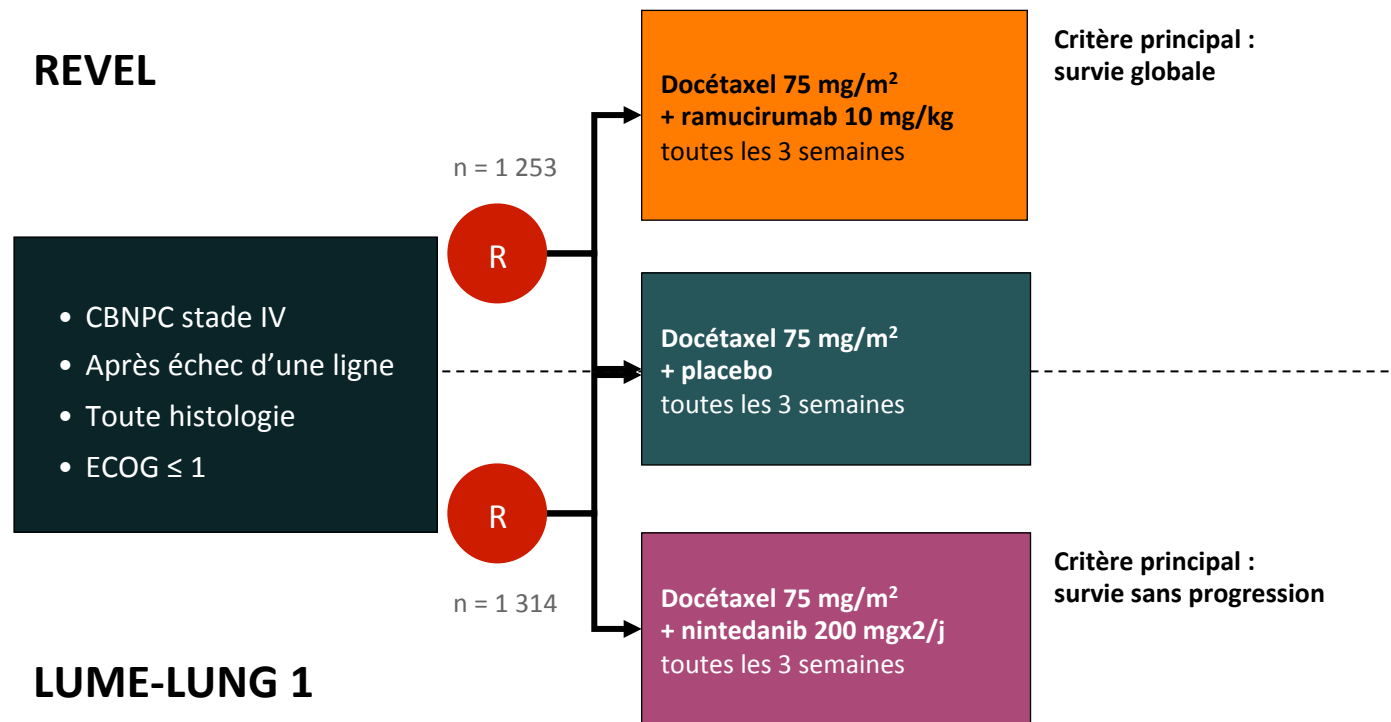
Cibles : VEGFR, PDGFR, FGFR

AMM dans la FPI

Migration Prolifération Survival Permeabilité

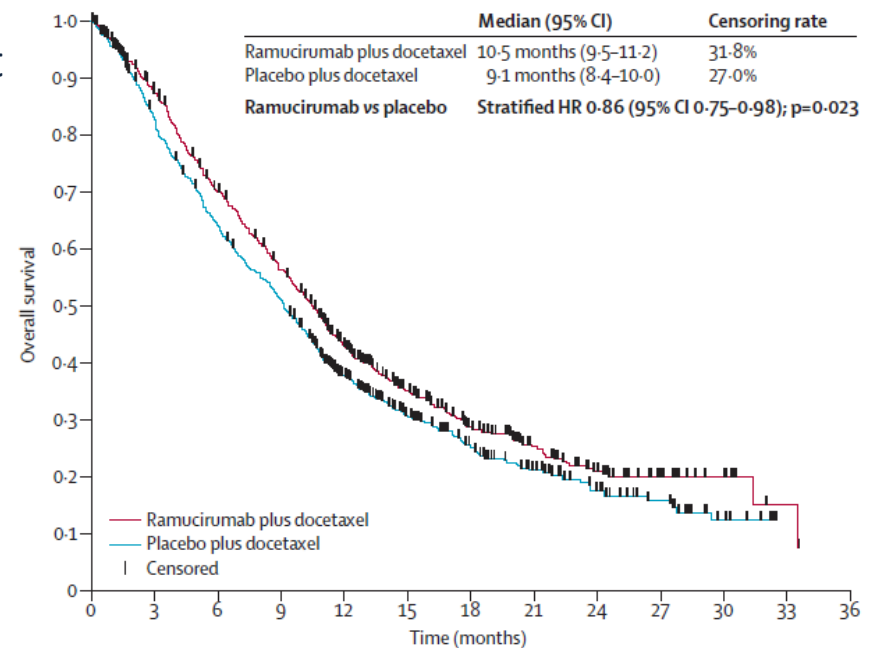
Angiogenesis

# Chimiothérapie et anti-angiogéniques



# Ramucirumab et docetaxel

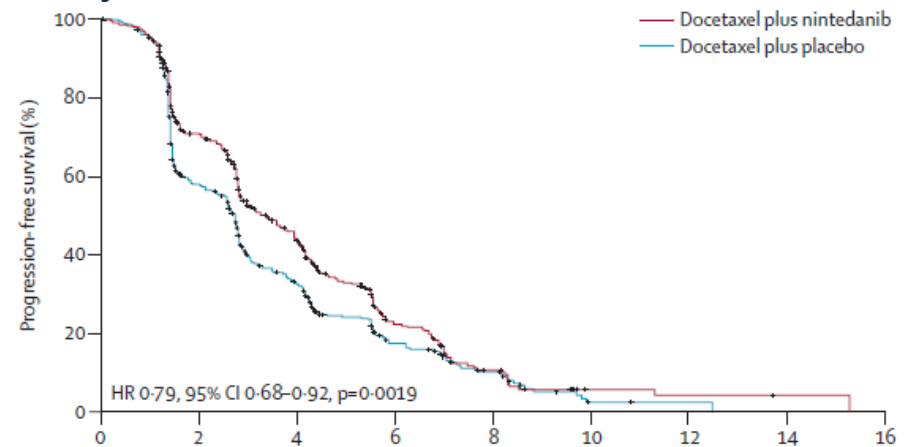
- Essai REVEL
  - Essai positif sur son critère de jugement principal, la survie globale (10,5 vs. 9,1 mois)
  - Bénéfice en termes de réponse objective (22.5 vs. 13.3%)
  - Bénéfice en termes de survie sans progression (4.5 vs. 3 mois, HR 0.76,  $p < 0.0001$ )



# Nintedanib et docetaxel

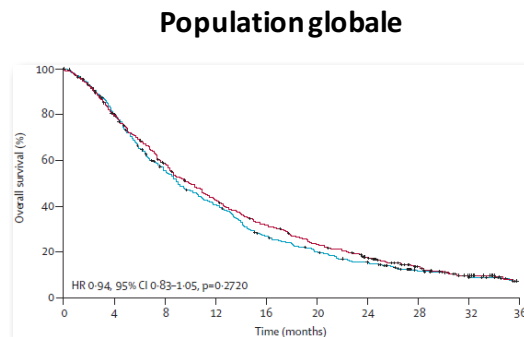
- Essai LUME LUNG 1

- 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

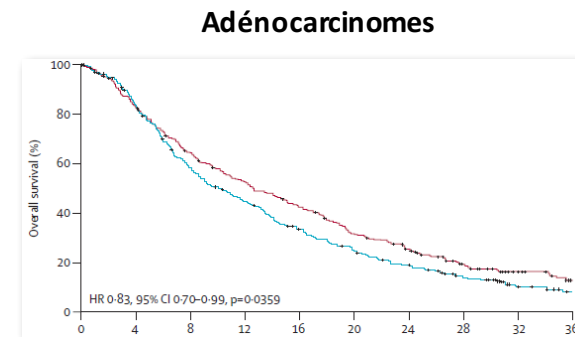


# Nintedanib et docetaxel

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



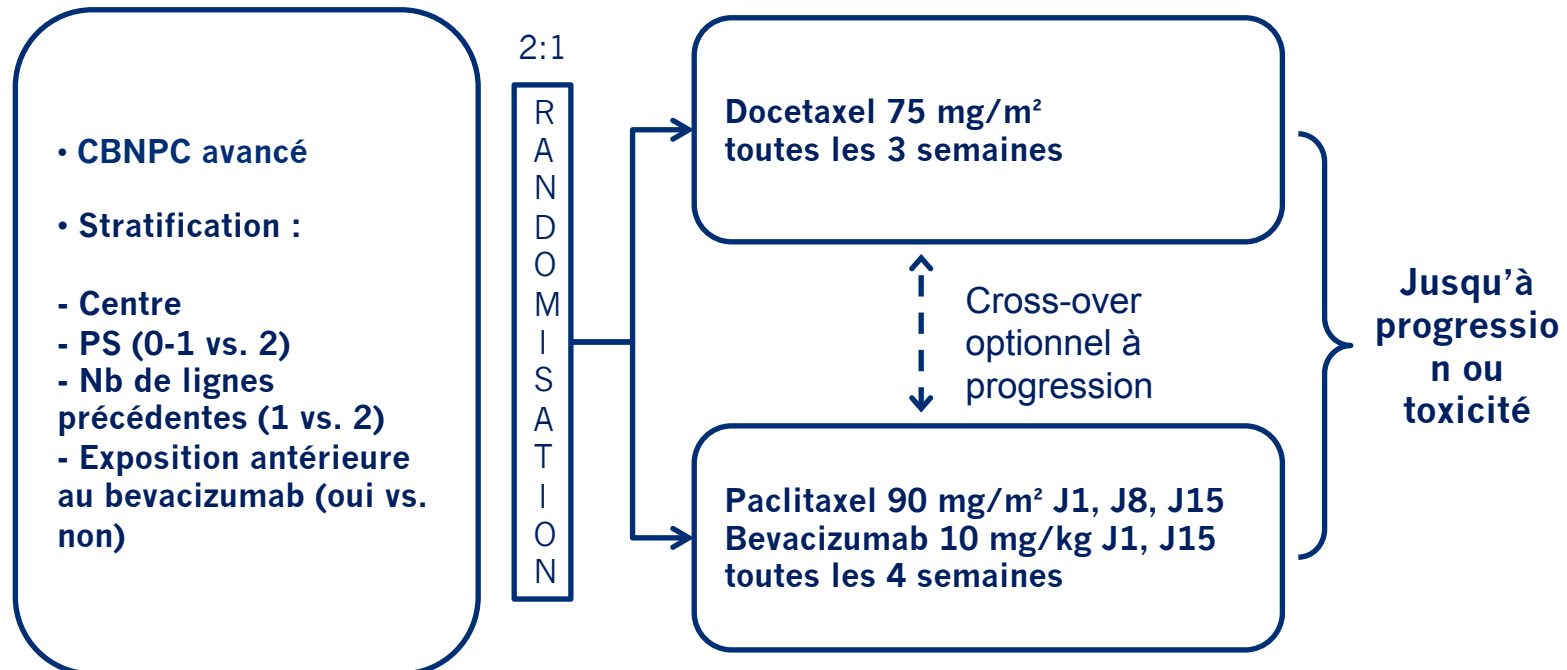
	Nintedanib + docetaxel	Placebo + docetaxel
Median, mo	10.1	9.1
HR (95% CI)	0.94 (0.83 to 1.05)	
p-value	0.2720	



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

# Bevacizumab et paclitaxel hebdomadaire

- Essai IFCT Ultimate



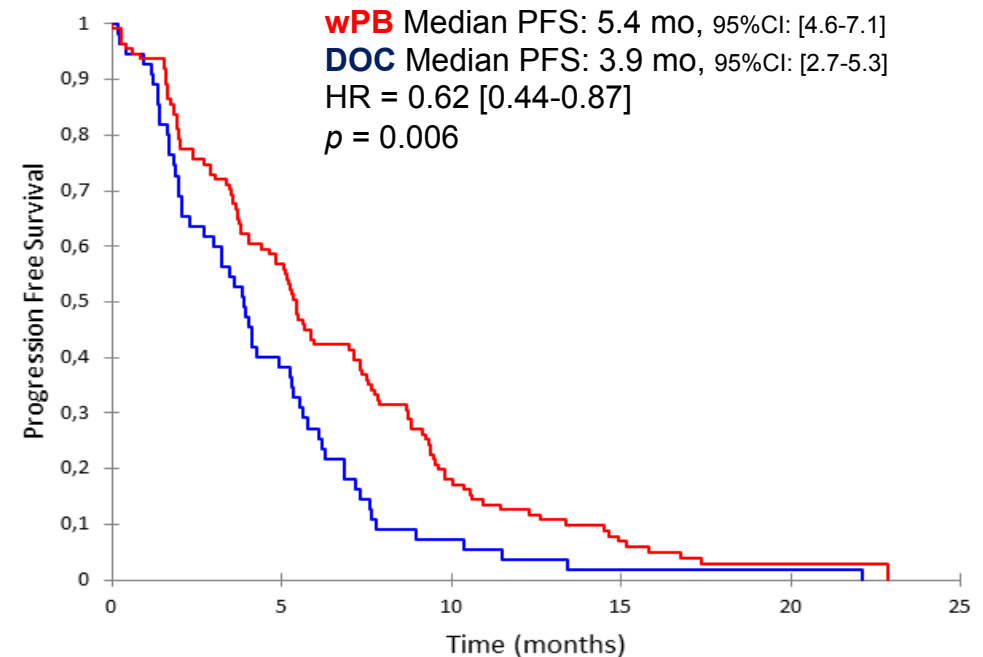
# Bevacizumab et paclitaxel hebdomadaire

- Essai IFCT Ultimate

		<b>DOC N=55</b>	<b>wPB N=111</b>	<b>TOTAL N=166</b>
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



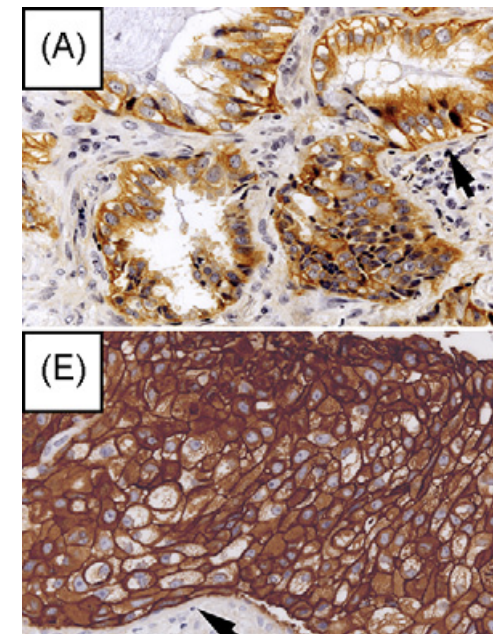
P. Picasso

# TKI EGFR

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

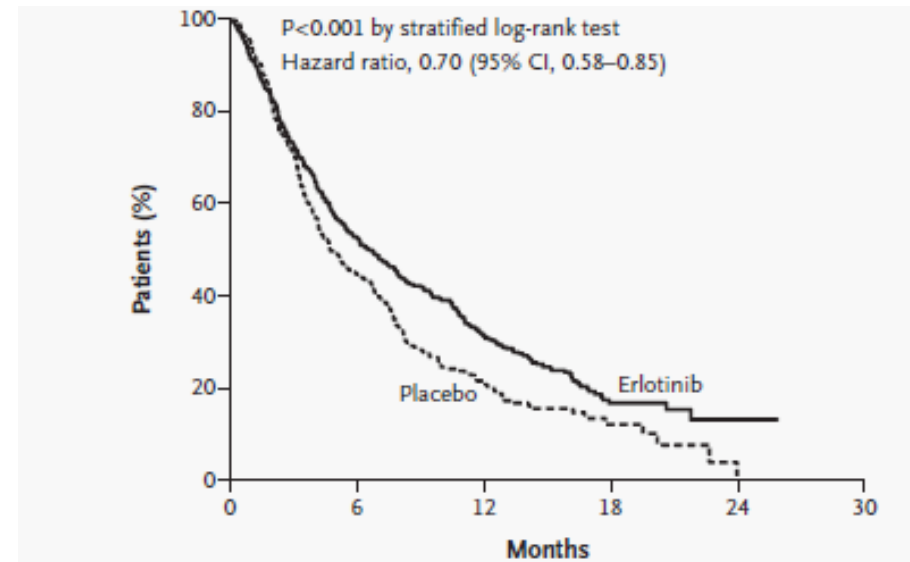
**Table 3** Overall numbers and percentages of EGFR positivity according to histological type in cases from included studies

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

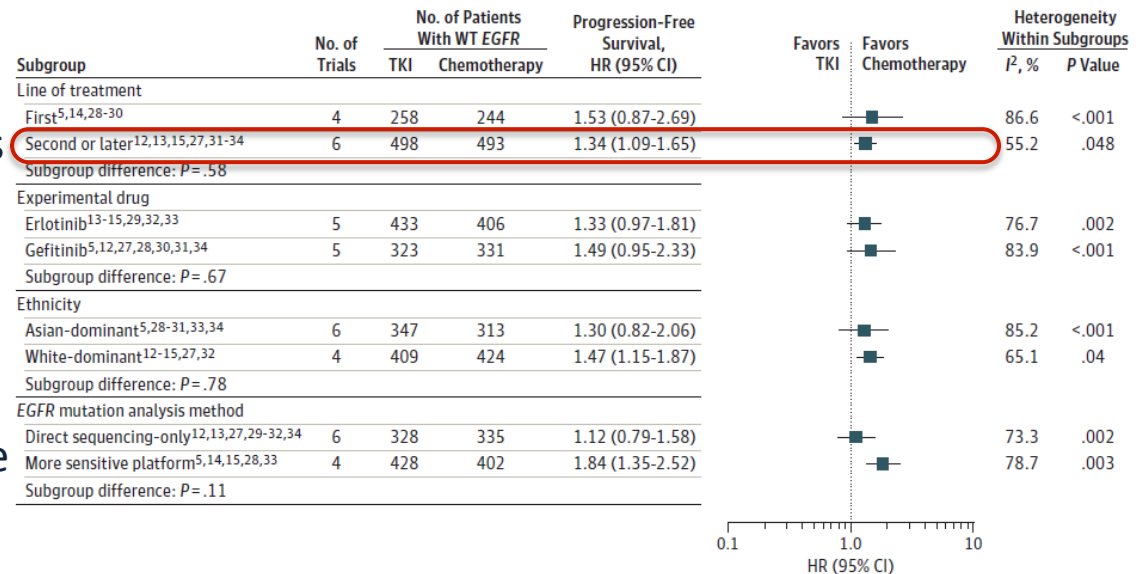
- Etude BR.21
  - Erlotinib vs. Placebo
  - 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne
  - Pas de sélection selon mutations
  - RO : 8,9%
  - Survie globale : 6,7 vs. 4,7 mois



# Erlotinib

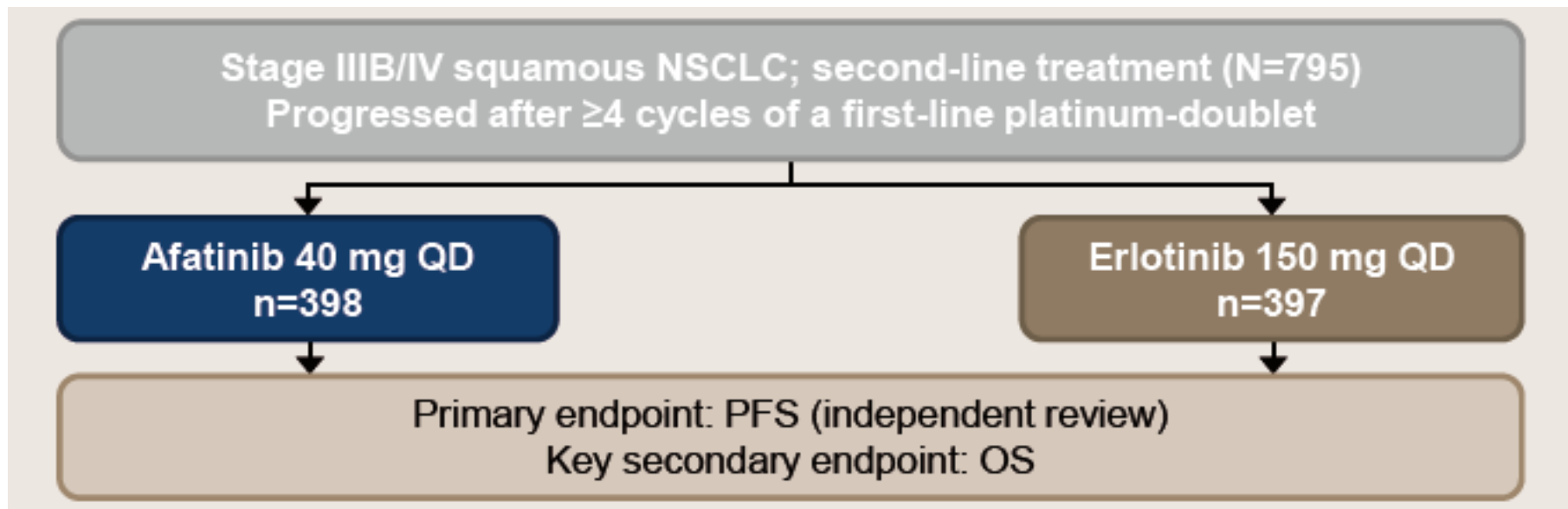
- Erlotinib vs. chimiothérapie

- 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

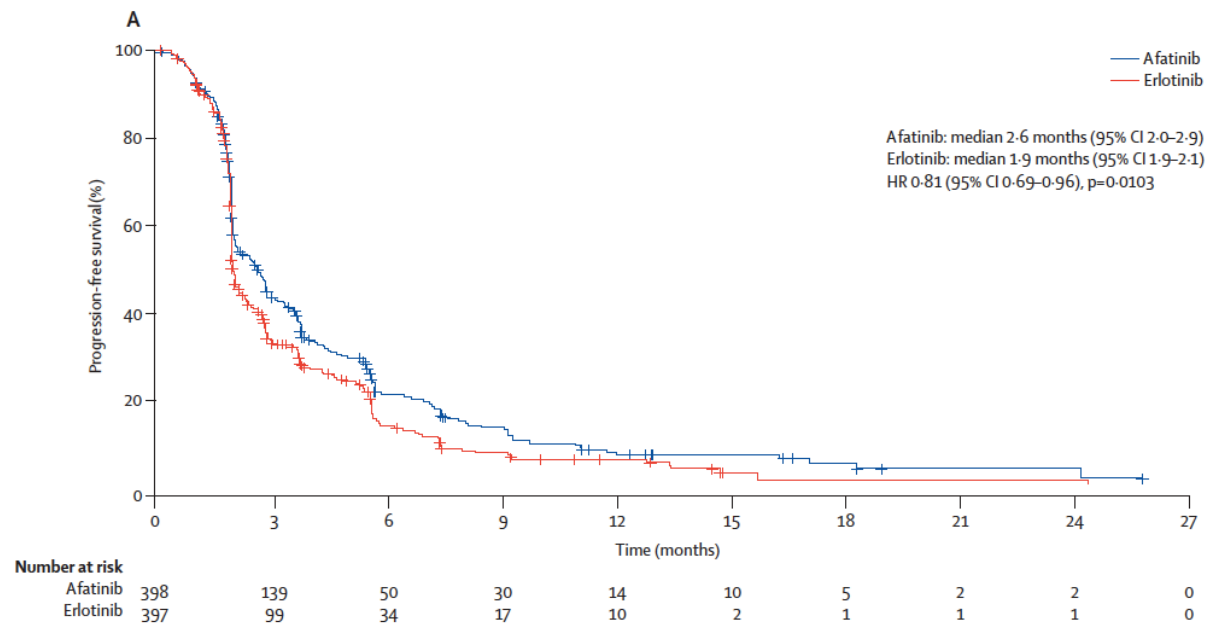
- Etude LUX LUNG 8





# Afatinib

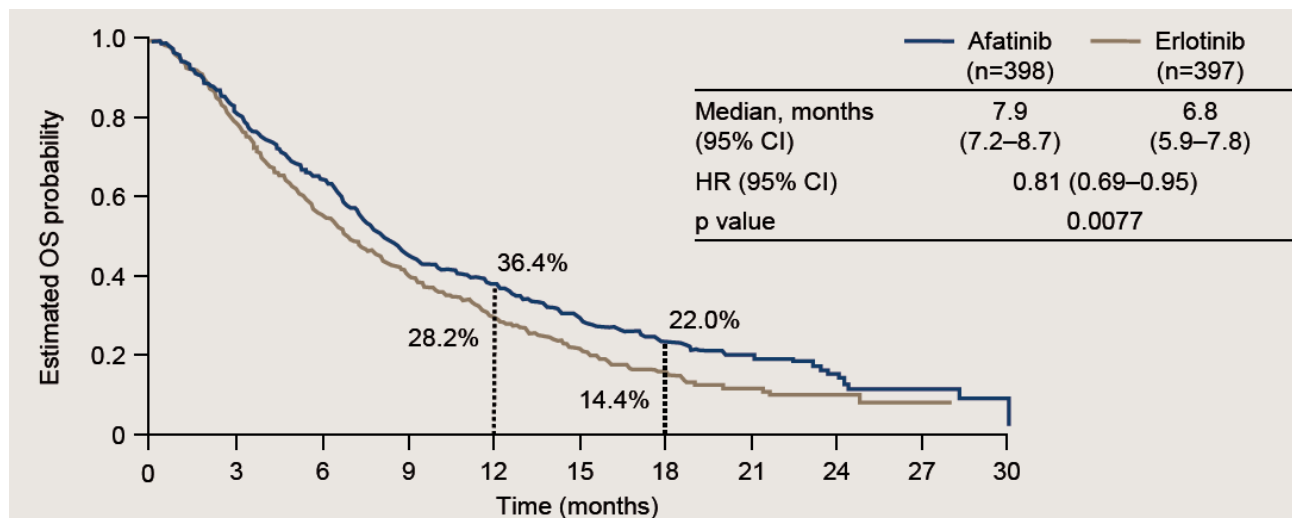
- Etude LUX LUNG 8
  - Survie sans progression : 2,6 mois vs. 1,9 mois



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

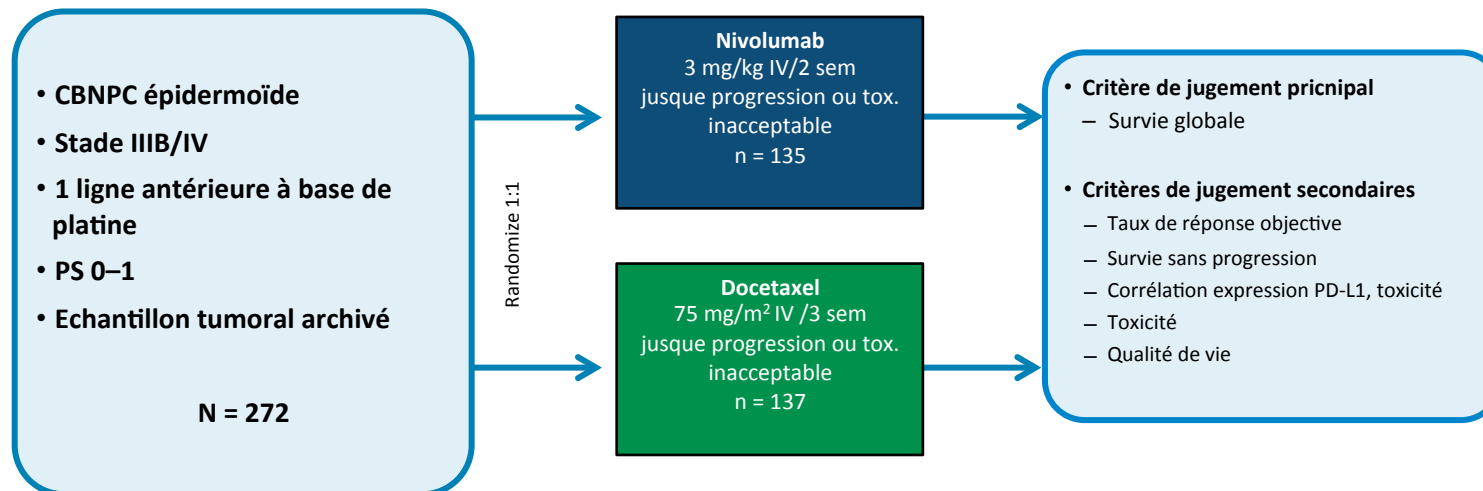
# Immunothérapie

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

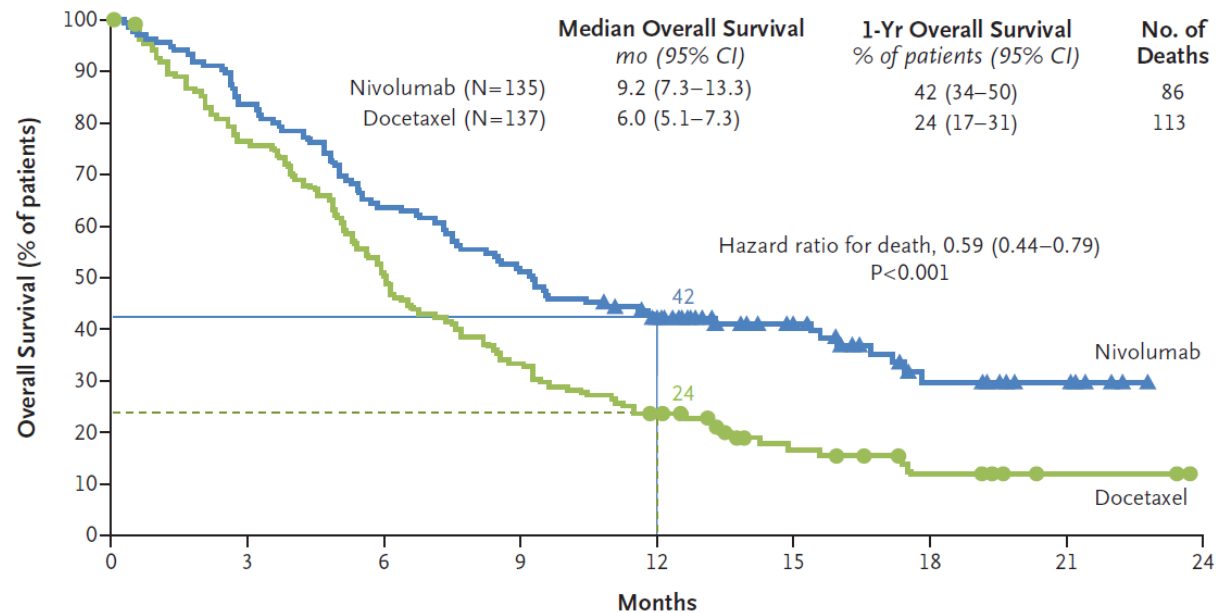
Etude	CHECKMATE 017
Molécule	nivolumab
Catégorie	Anti-PD1
Comparateur	docetaxel
L2 +/- L3	L2
Sélection histologique	épidermoïde
Sélection PDL1	non
Stratification PDL1	non
Critère de jugement principal	Survie globale

\*L3 autorisée pour patients mutés traités par TKI



# Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

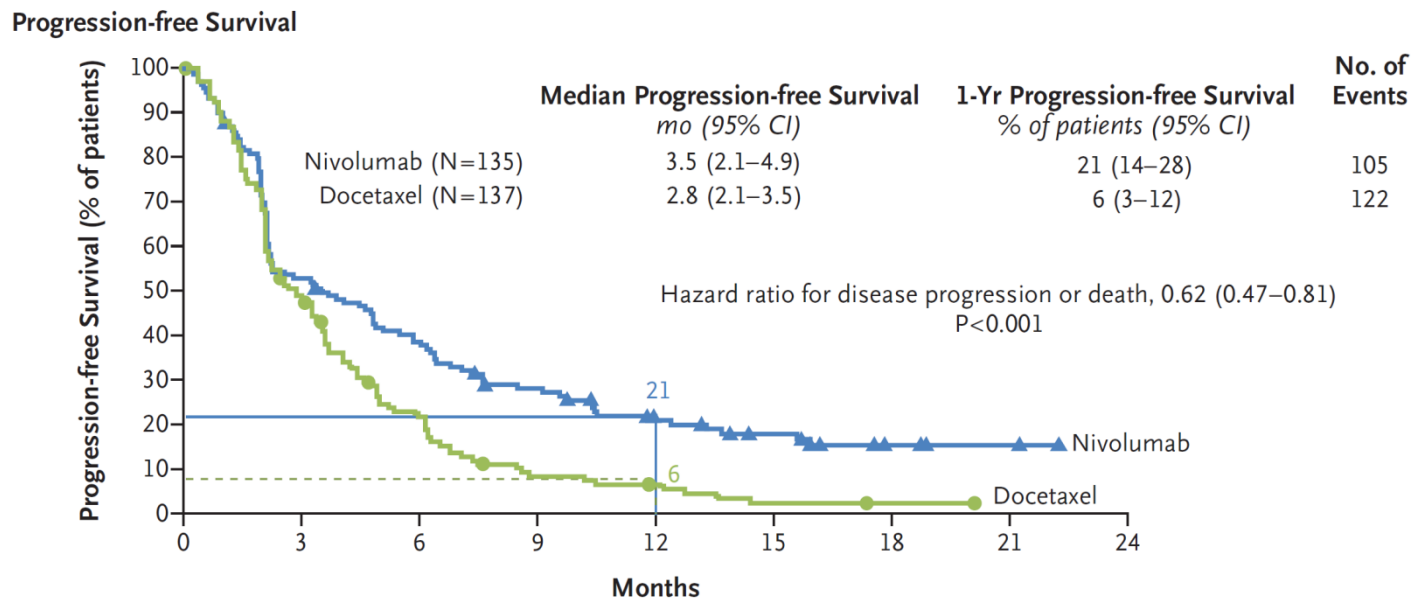
- Etude Checkmate 017



Brahmer et al. NEJM 2015

# Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

- Etude Checkmate 017



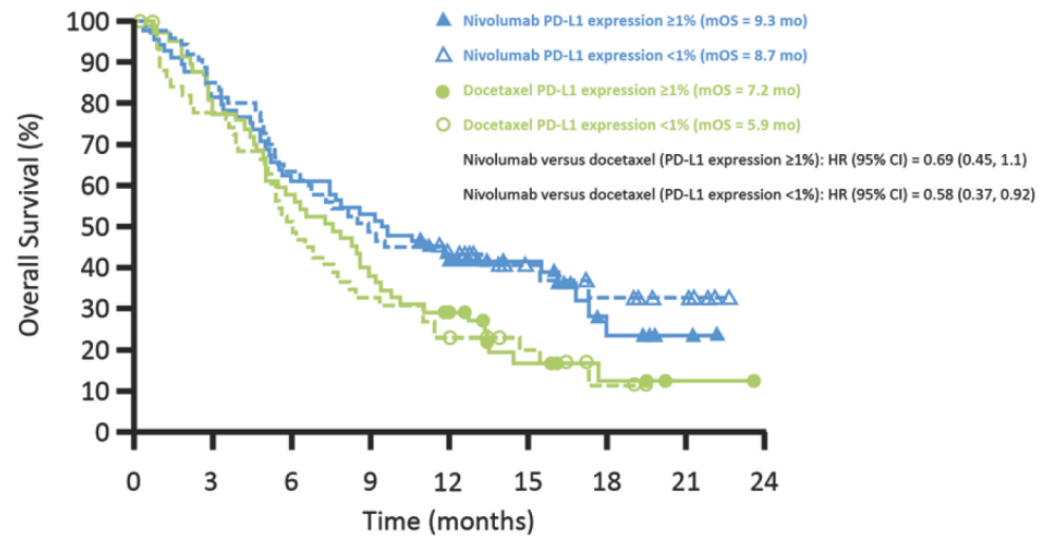
# Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

- Etude Checkmate 017

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

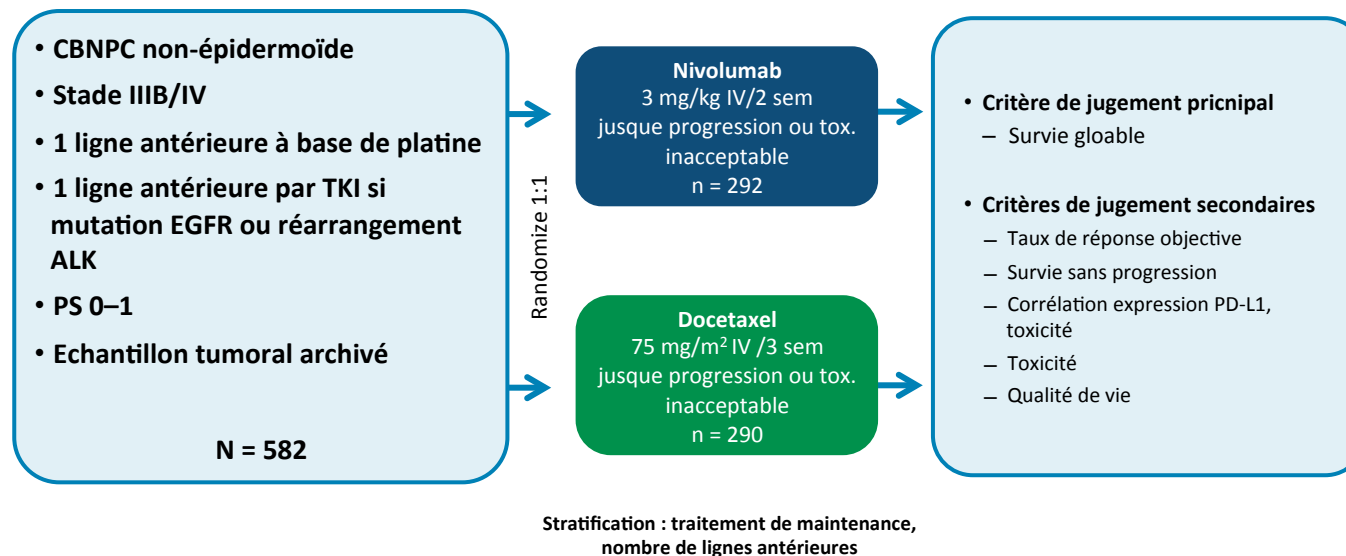
# Nivolumab dans les CBNPC épidermoïdes

- 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

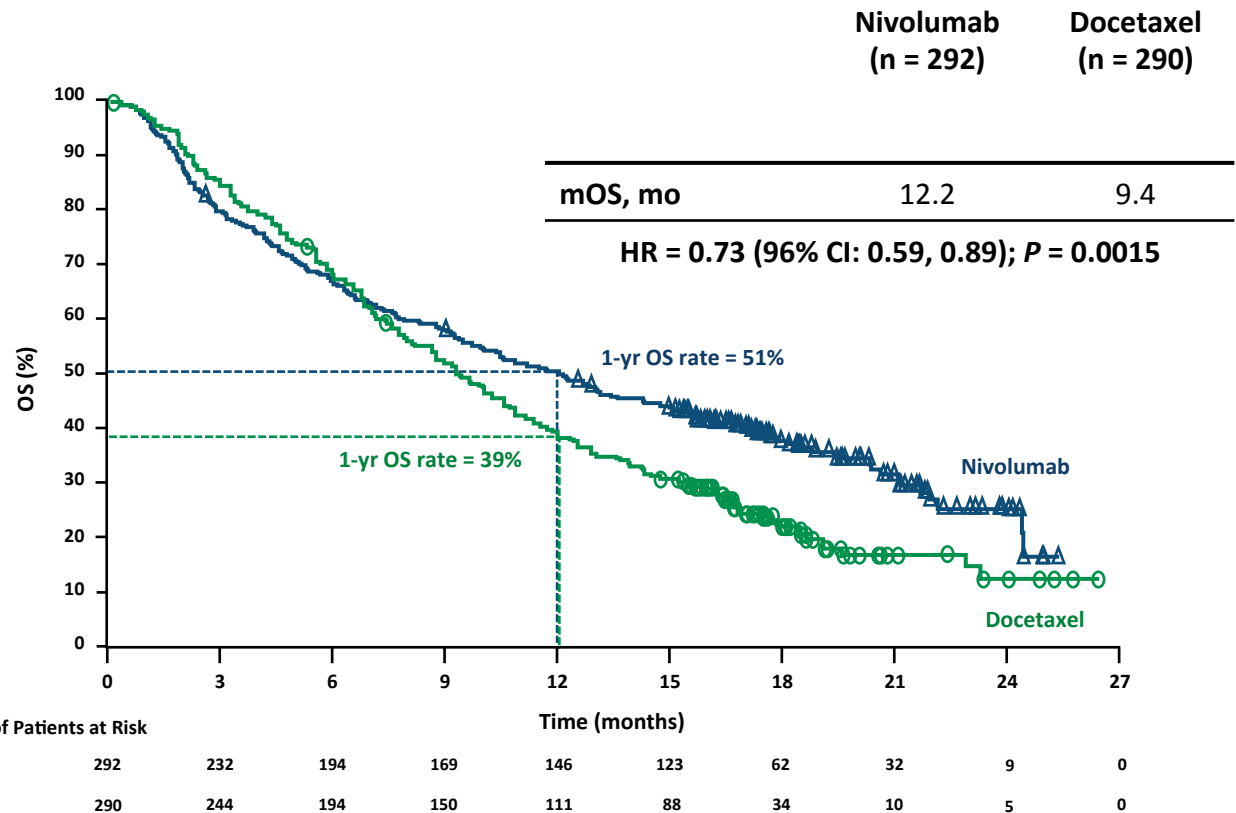
Etude	CHECKMATE 017	CHECKMATE 057
Molécule	nivolumab	nivolumab
Catégorie	Anti-PD1	Anti-PD1
Comparateur	docetaxel	docetaxel
L2 +/- L3	L2	L2*
Sélection histologique	épidermoïde	non-épidermoïde
Sélection PDL1	non	non
Stratification PDL1	non	non
Critère de jugement principal	Survie globale	Survie globale

\*L3 autorisée pour patients mutés traités par TKI

# Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

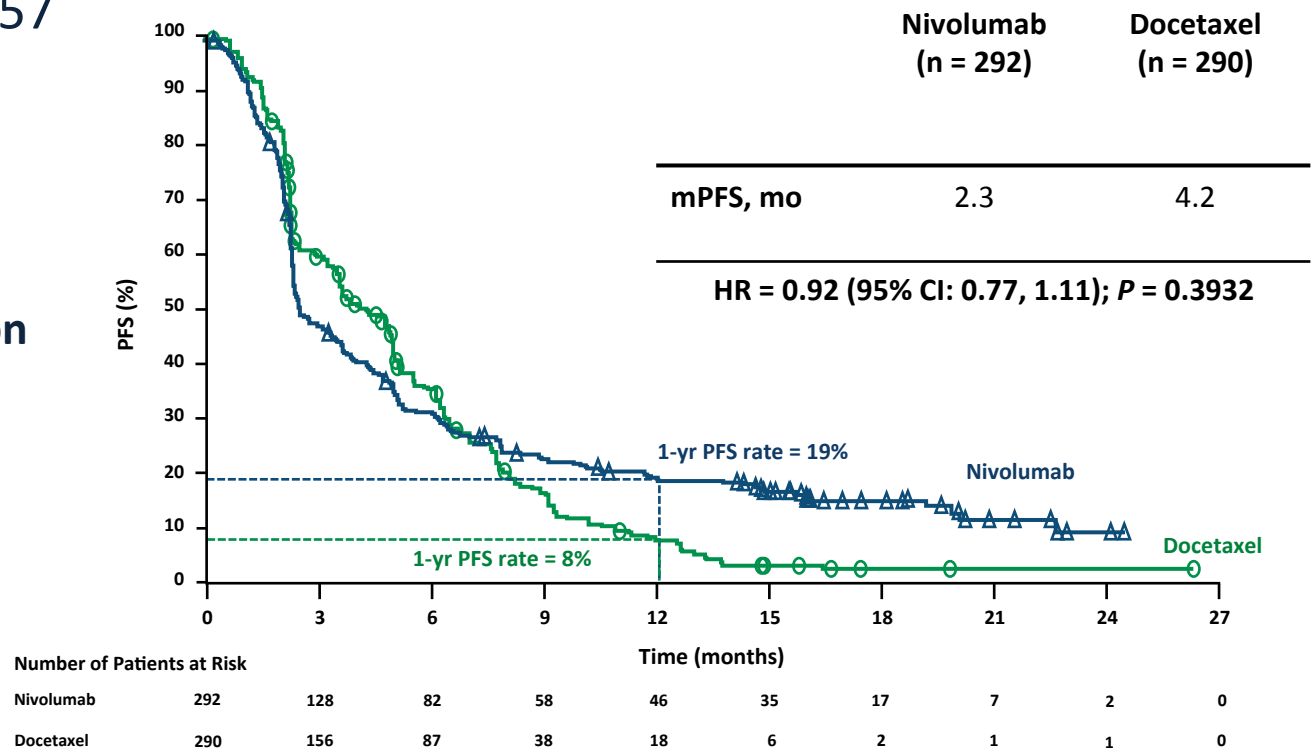
Survie globale



# Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

## Survie sans progression

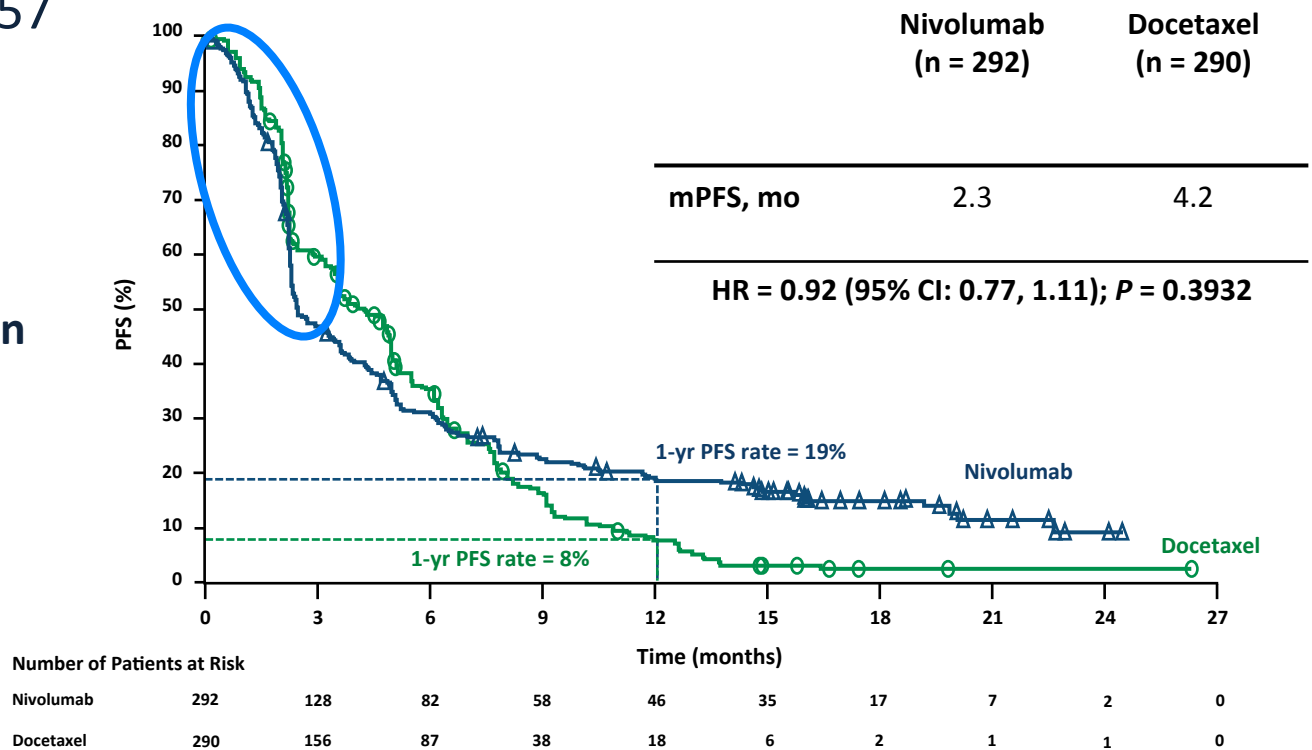




# Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

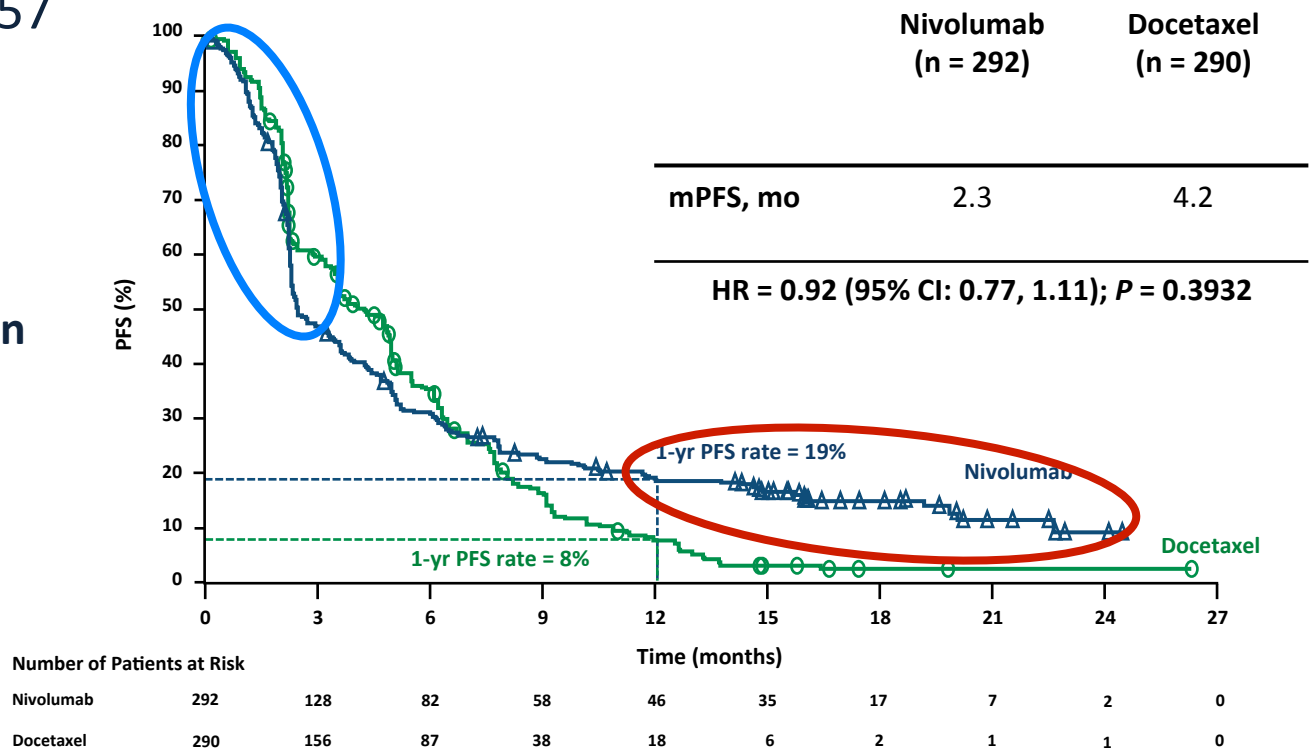
Survie sans progression



# Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

Survie sans progression

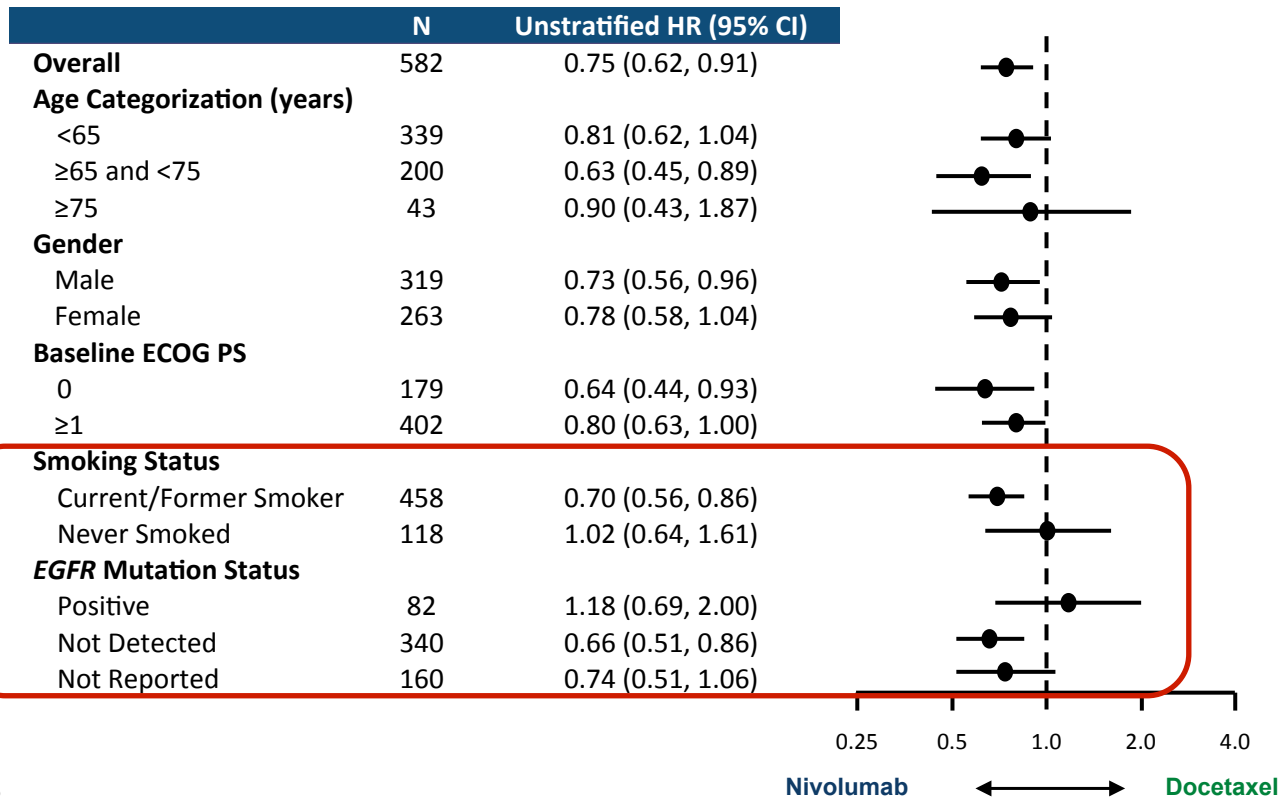


# Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

- Etude Checkmate 057

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

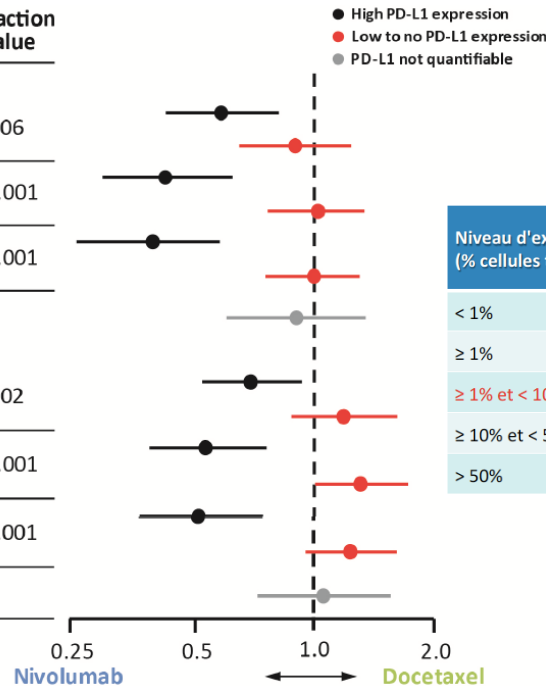
# Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes



# 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
<b>OS</b>				
≥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)	
<b>PFS</b>				
≥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)	

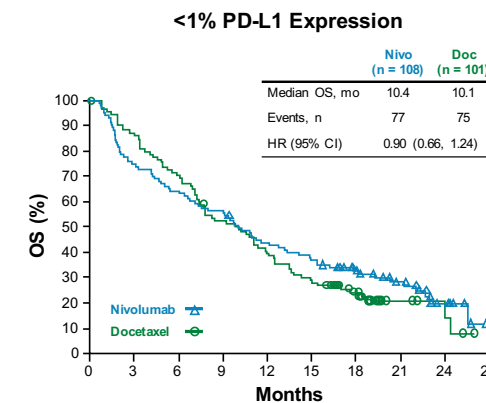
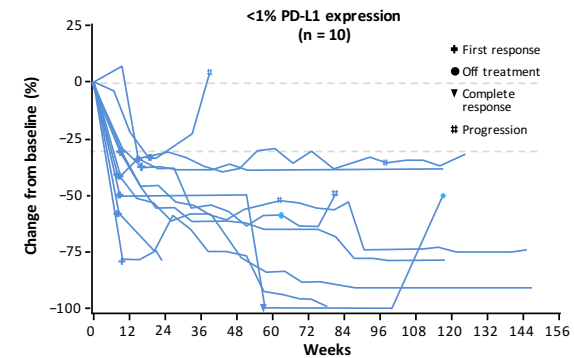
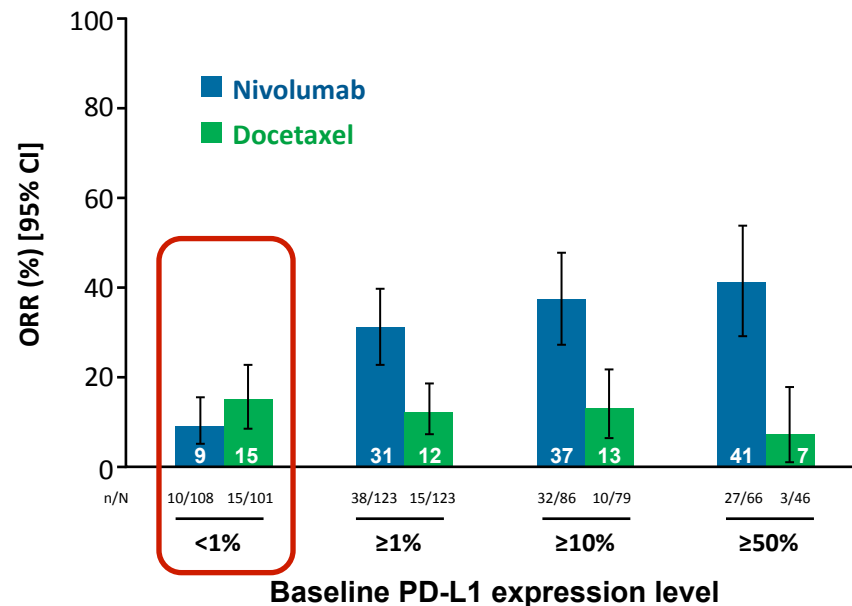


Niveau d'expression PDL1 (% cellules tumorales exprimant PDL1 – Dako 28.8)	HR non stratifié (IC 95%) Nivolumab vs docetaxel (survie globale)
< 1%	0.90 (0.66, 1.24)
≥ 1%	0.59 (0.43, 0.82)
≥ 1% et < 10%	1.33 (0.79, 2.24)
≥ 10% et < 50%	0.61 (0.30, 1.23)
> 50%	0.32 (0.20, 0.53)

Borghaei et al. NEJM 2015; RCP Opdivo, tableau M Perol

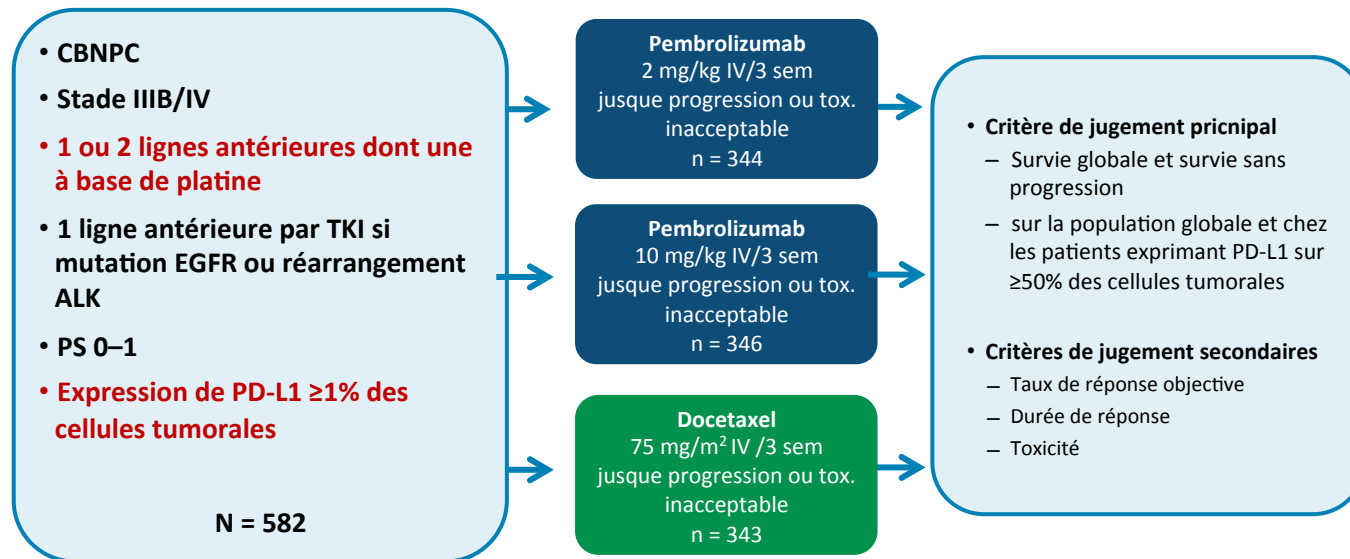
# Nivolumab dans les CBNPC non-épidermoïdes

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%

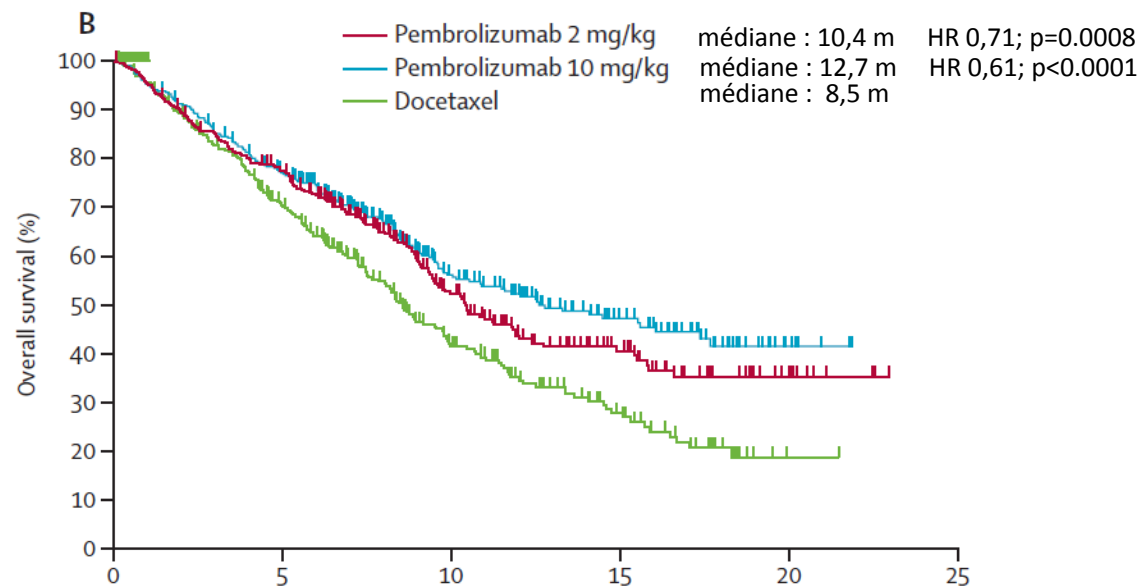
\*L3 autorisée pour patients mutés traités par TKI



# Pembrolizumab dans les CBNPC PDL1+

- Etude Keynote-010

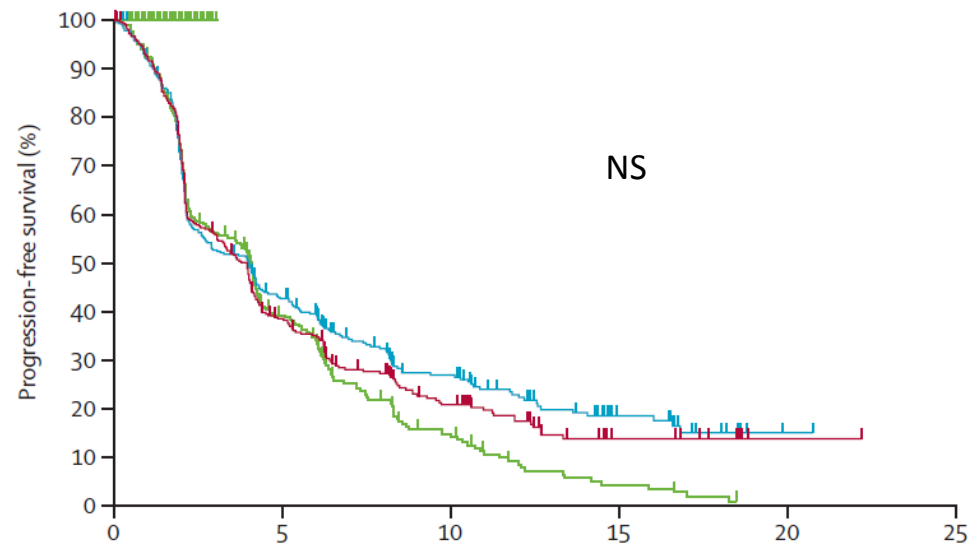
## Survie globale



# Pembrolizumab dans les CBNPC PDL1+

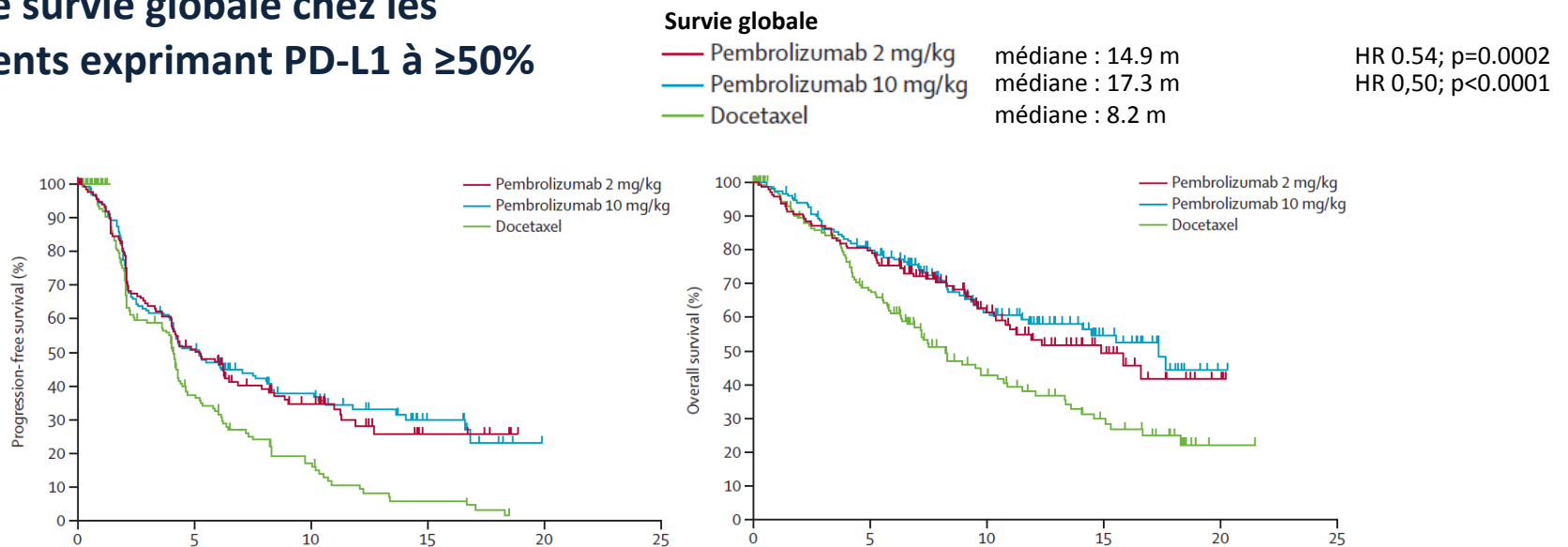
- Etude Keynote-010

**Survie sans progression**



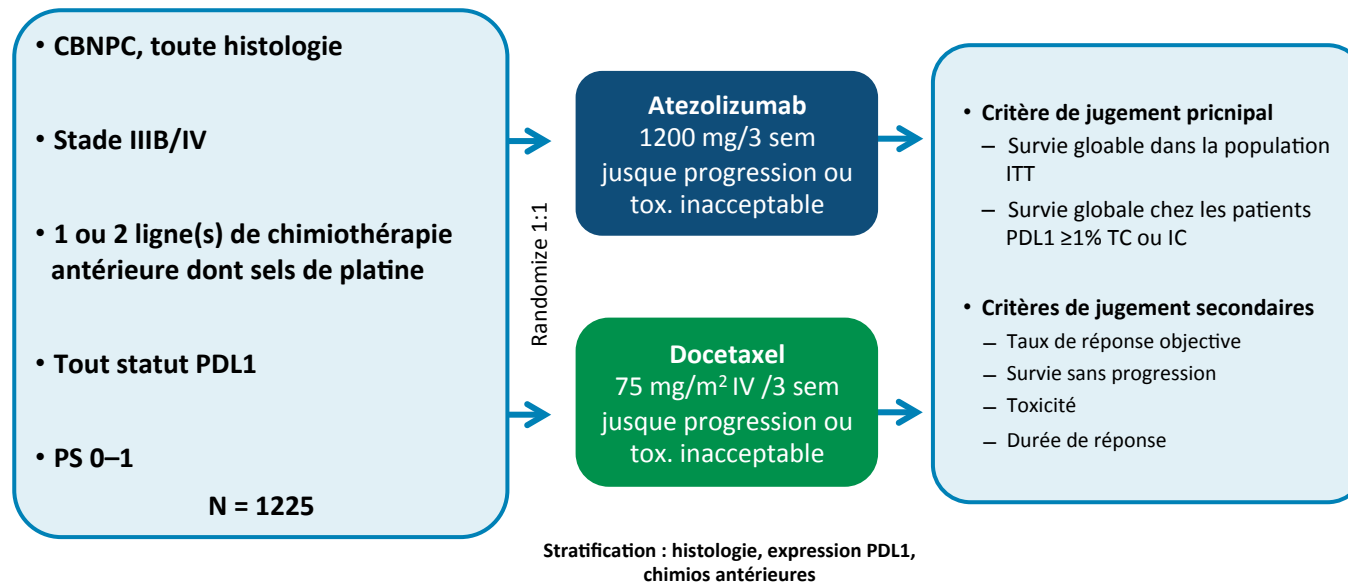
# Pembrolizumab dans les CBNPC PDL1+

- 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

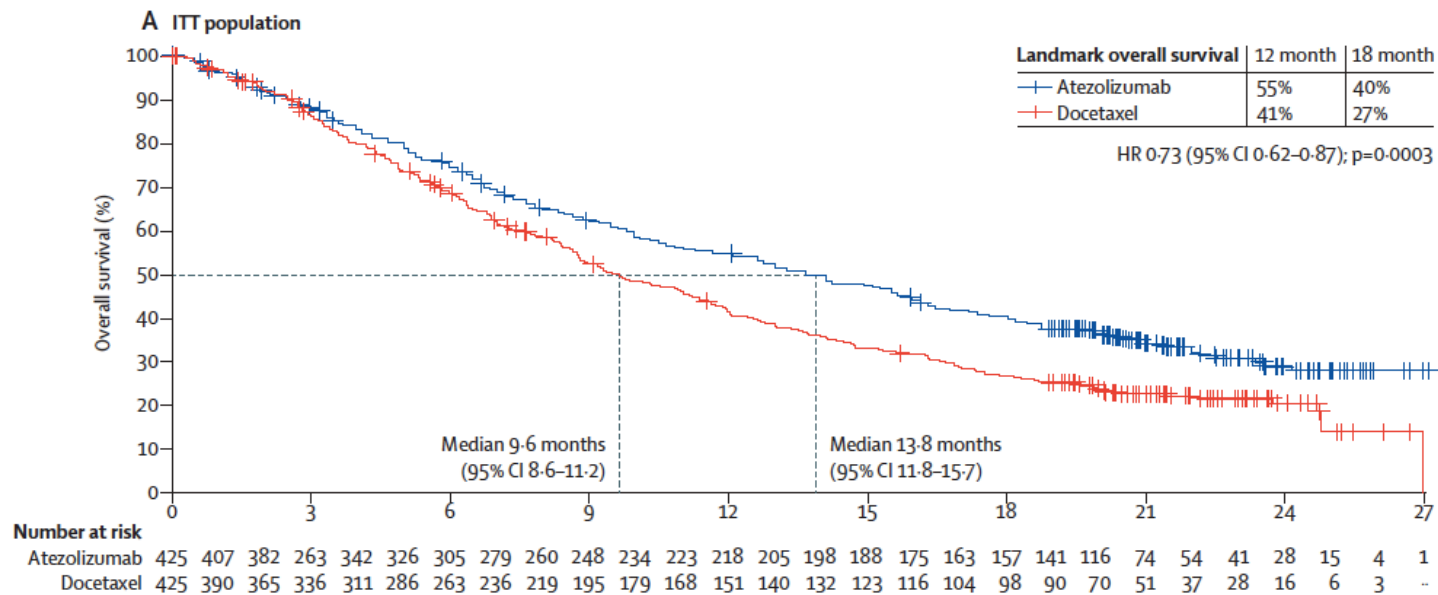
Etude	CHECKMATE 017	CHECKMATE 057	KEYNOTE 010	OAK
Molécule	nivolumab	nivolumab	pembrolizumab	atezolizumab
Catégorie	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PDL1
Comparateur	docetaxel	docetaxel	docetaxel	docetaxel
L2 +/- L3	L2	L2*	L2 + L3	L2 + L3
Sélection histologique	épidermoïde	non-épidermoïde	non	non
Sélection 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

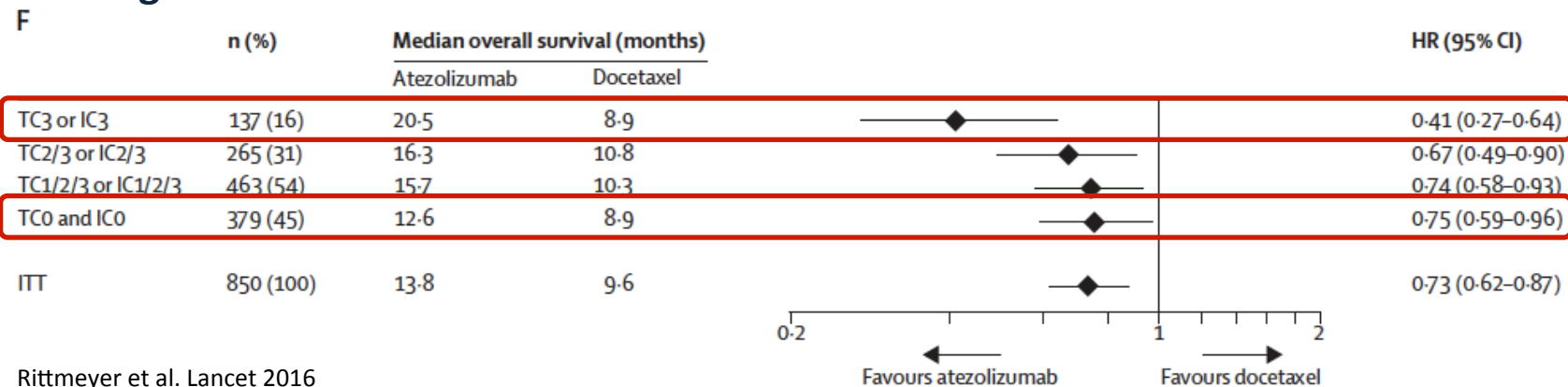
# Atezolizumab dans les CBNPC

- Etude OAK

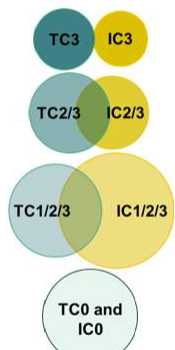
## Répartition statut PDL1

	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)	Overall (N=850)
<b>PD-L1 subgroups</b>			
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%)

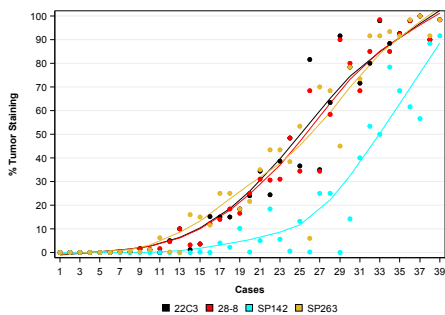
## Survie globale selon statut PDL1



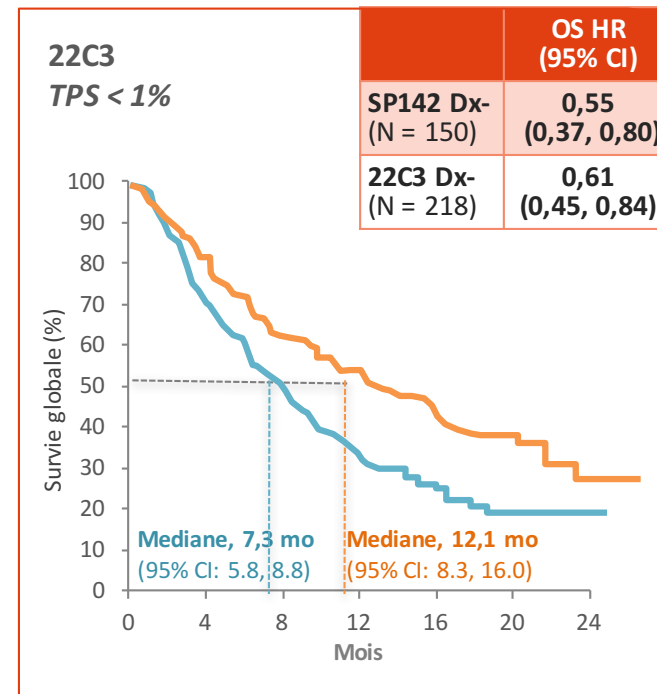
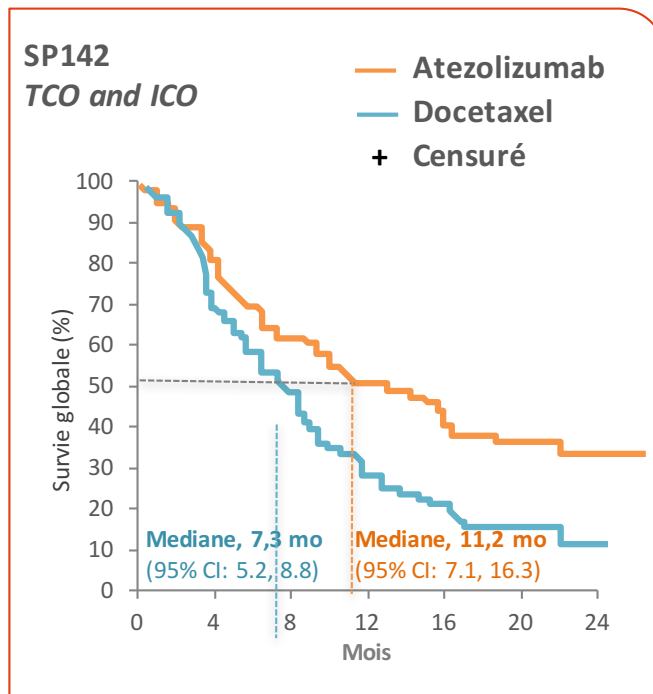
# Atezolizumab dans les CBNPC



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



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



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

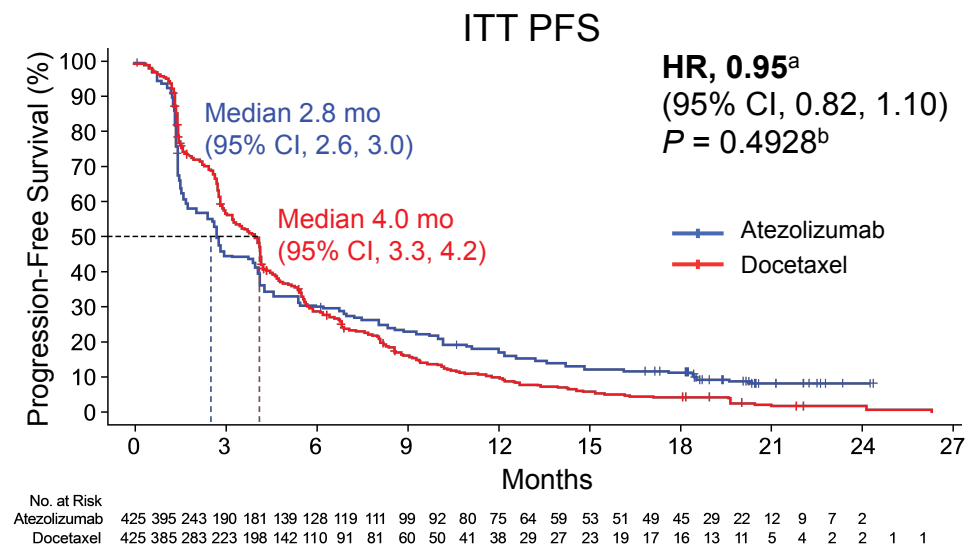


# Atezolizumab dans les CBNPC

- 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

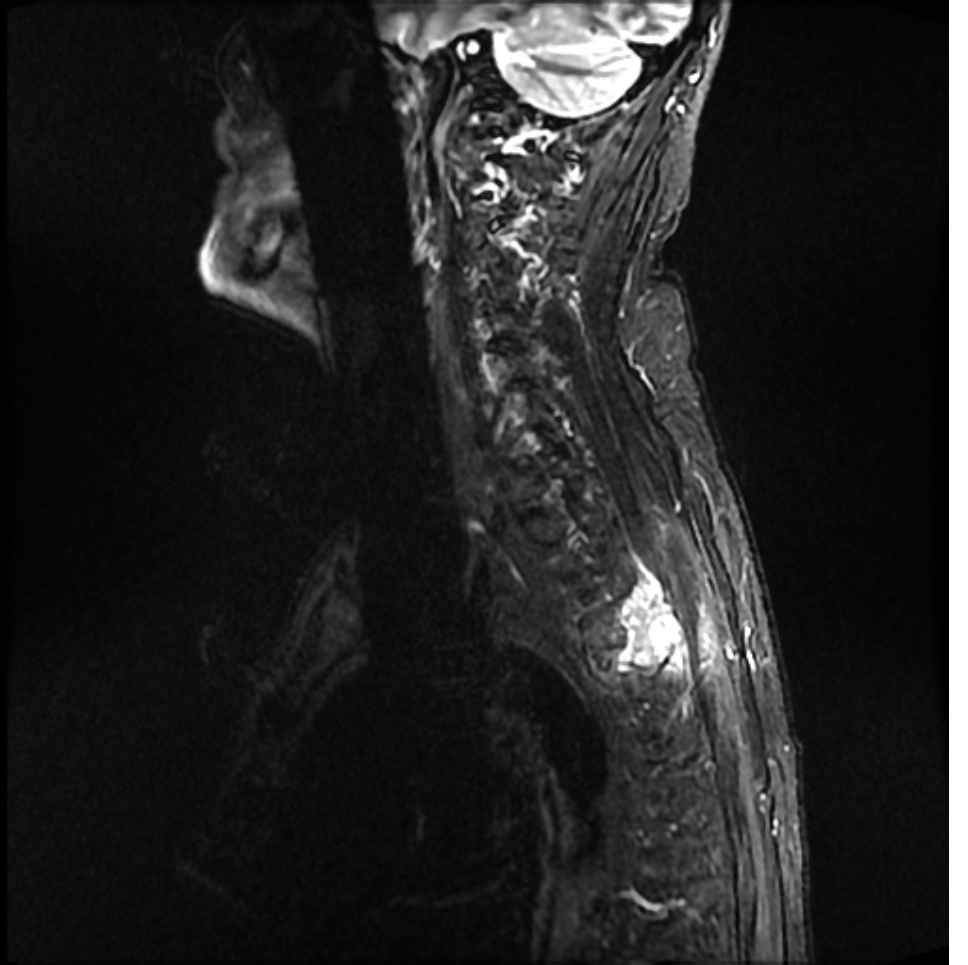
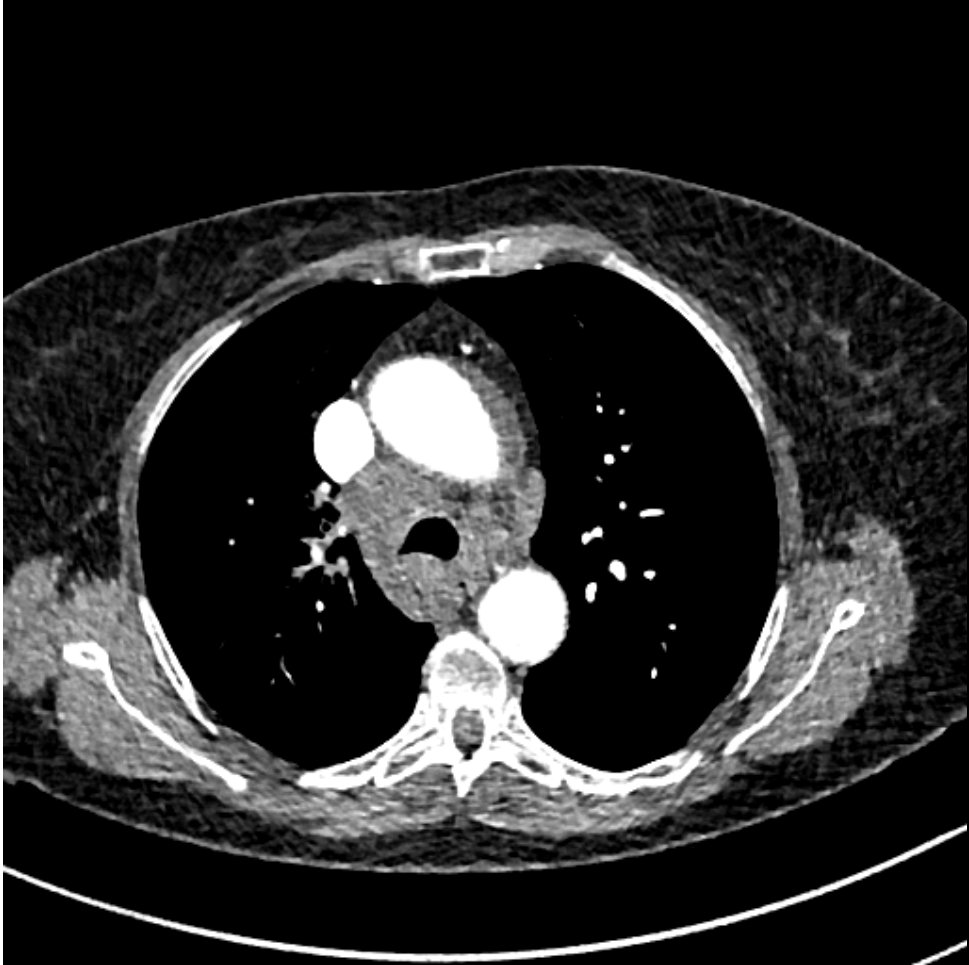
## Molécules disponibles

- Ramucirumab : pas d'AMM en France dans le poumon
- Nintedanib : AMM européenne, pas de remboursement
- Bevacizumab : pas d'AMM au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne
  
- Erlotinib : AMM, remboursement
- Afatinib : AMM européenne, pas de remboursement
  
- Nivolumab (épi et non-épi) : AMM, remboursement
- Pembrolizumab (2<sup>ème</sup> ligne) : AMM, remboursement
- Atezolizumab : AMM en attente

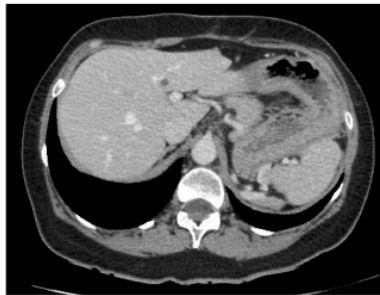
# Synthèse

## Éléments à prendre en compte dans la décision thérapeutique

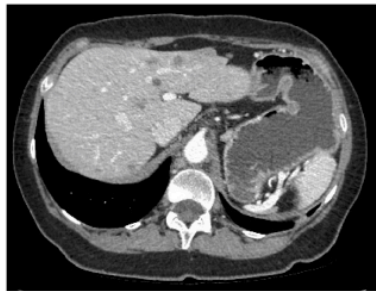
- Terrain :
  - Etat général
  - Age du patient
  - Co-morbidités, contre-indications (ATCD auto-immuns par ex)
  - Statut tabagique
  - Tolérance de la 1ère ligne
- Tumeur :
  - Histologie (pemetrexed)
  - Statut EGFR
  - Statut PDL1 (pembrolizumab)
- Traitements
  - Objectifs du traitement : contrôle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



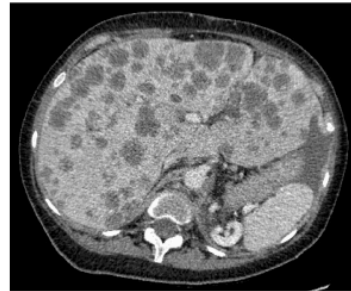
# Concept d'hyperprogression



Before  
(-8 weeks)

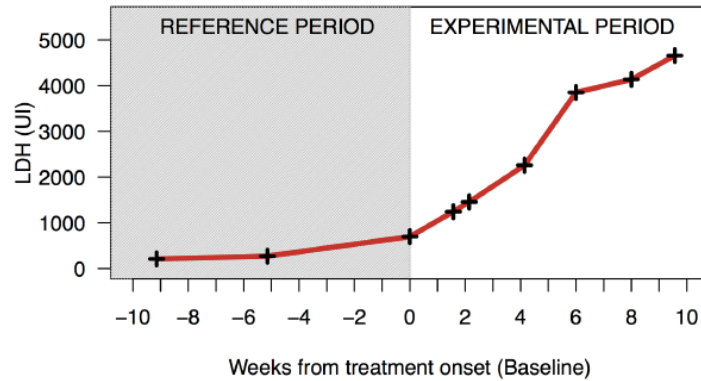


Baseline

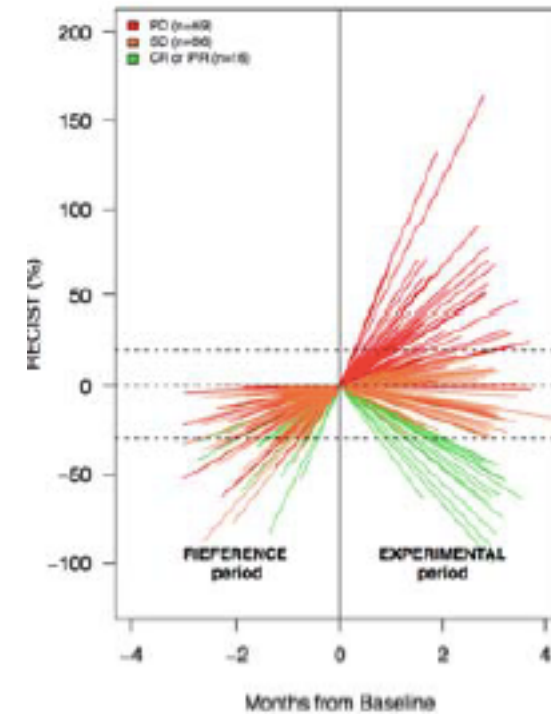


1<sup>st</sup> Evaluation  
(+8 weeks)

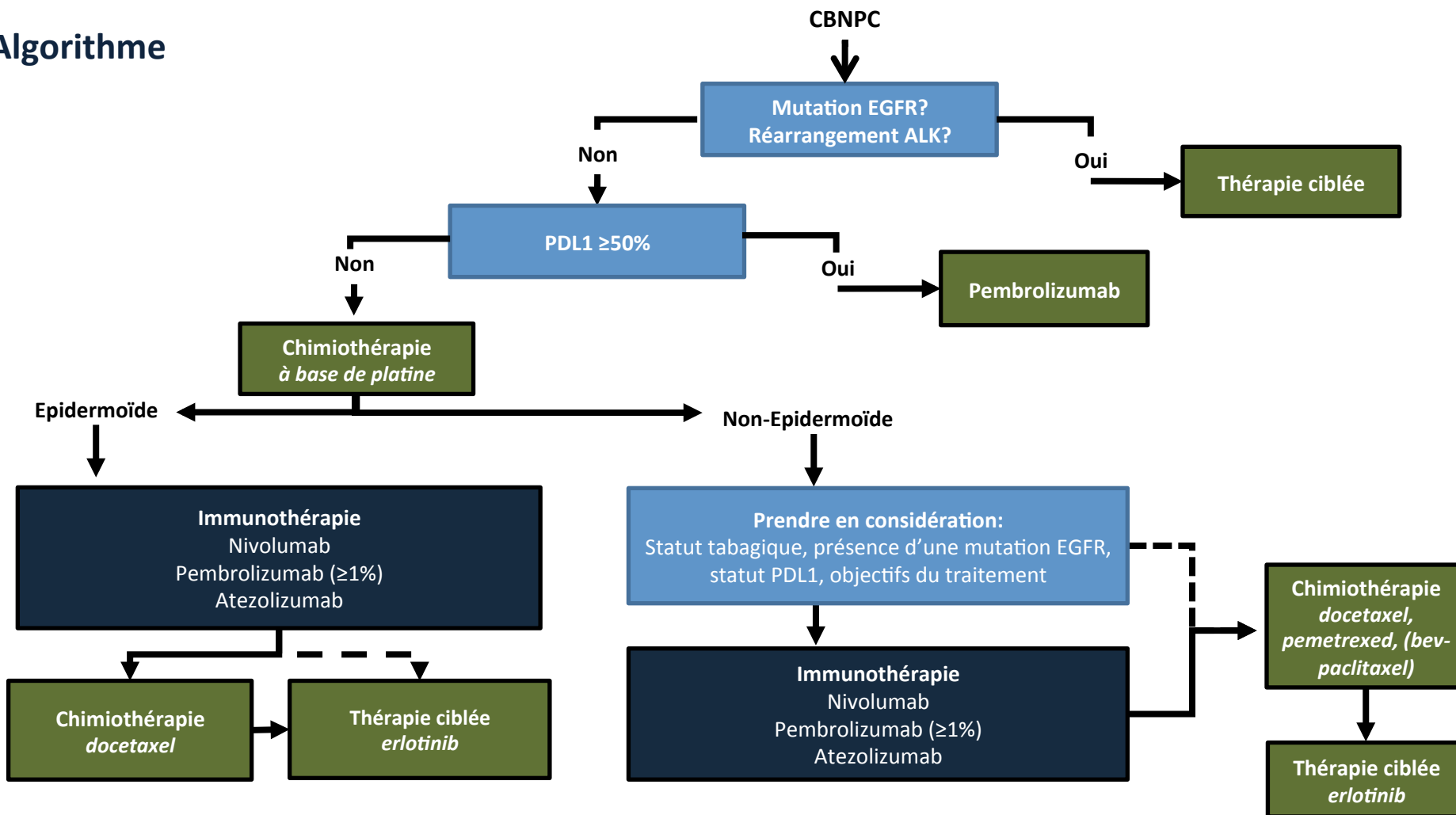
1B



9% des pts



# Algorithme



## 3<sup>ème</sup> ligne et plus

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

# 3<sup>ème</sup> ligne et plus

## Etude rétrospective de patients traités en 3<sup>ème</sup> ligne

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



# 4<sup>ème</sup> ligne

## Etude rétrospective de patients traités en 4<sup>ème</sup> ligne

- 151 patients traités en 4<sup>ème</sup> 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 $\geq 3$ 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<sup>ème</sup> ligne, chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> ligne sont faibles. Par extrapolation, les molécules ayant l'AMM en 2<sup>ème</sup> ligne sont utilisées.