

Traitement de première ligne
et de maintenance dans les CBNPC avancés
en l'absence d'addiction oncogénique
(PS 0-1 ; âge < 75 ans)

Maurice Pérol, Valérie Paulus, Aurélie Swalduz, Virginie Avrillon

Centre Léon Bérard, Lyon
maurice.perol@lyon.unicancer.fr

Liens d'intérêt

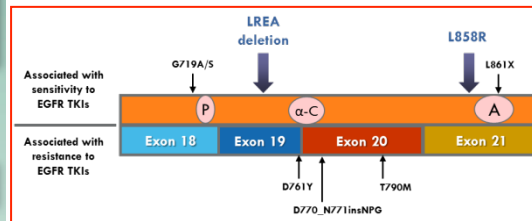
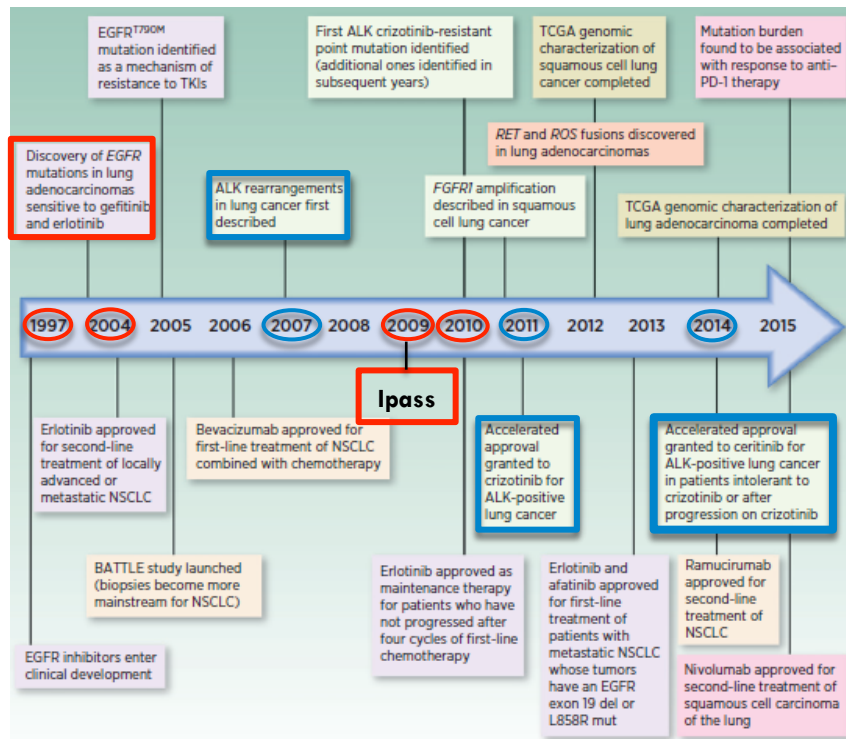


- Advisory Boards : Roche, Genentech, Eli Lilly, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Clovis Oncology, MSD, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pierre Fabre, Astra-Zeneca
- Fonds de recherche institutionnels: Roche, Astra-Zeneca
- Symposiums: Eli Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Pfizer, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb

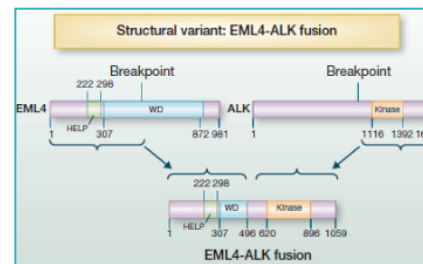
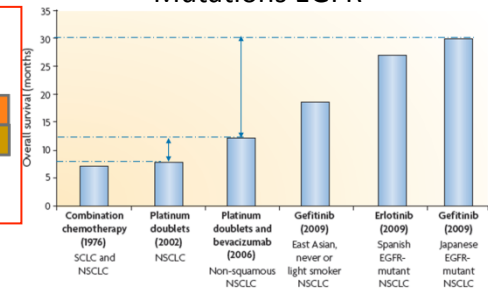
Traitement de 1^{ère} ligne et de maintenance dans les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique

1. Les deux révolutions dans la prise en charge des CBNPC avancés
2. Le standard de traitement début 2017
3. La révolution de l'immunothérapie
 - Les acquis des phases I et du développement en 2^{ème} ligne des anti-PD-1/PD-L1
 - Anti-PD1 en monothérapie en cas d'expression élevée de PD-L1
 - Associations anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1
 - Associations chimiothérapie + anti-PD-1/PD-L1
4. Nouvel algorithme de traitement 2018 et perspectives

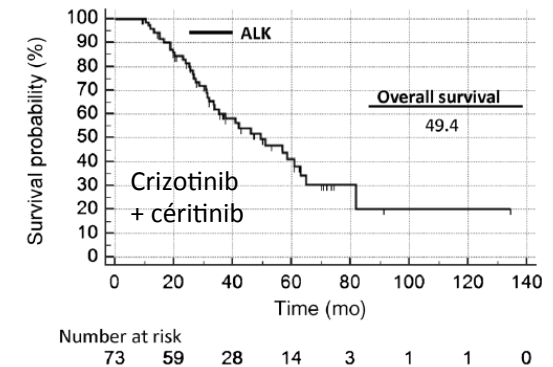
La révolution de la médecine de précision dans les CBNPC



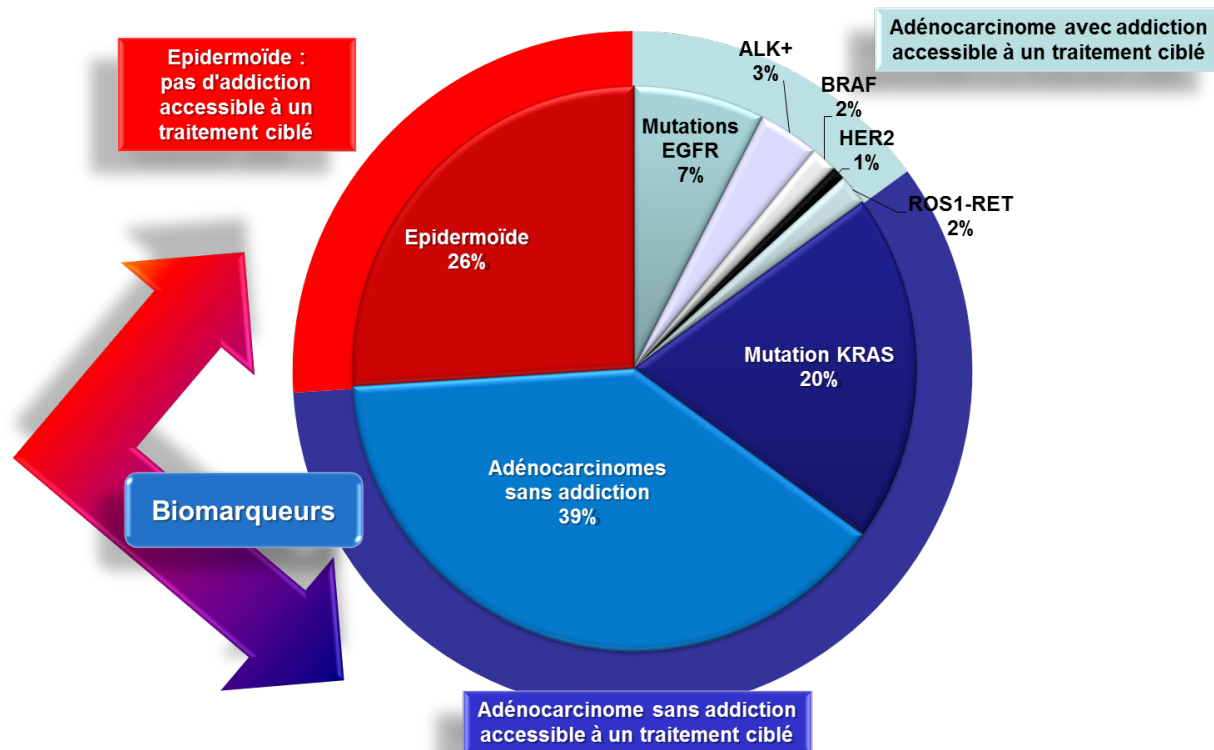
Mutations EGFR



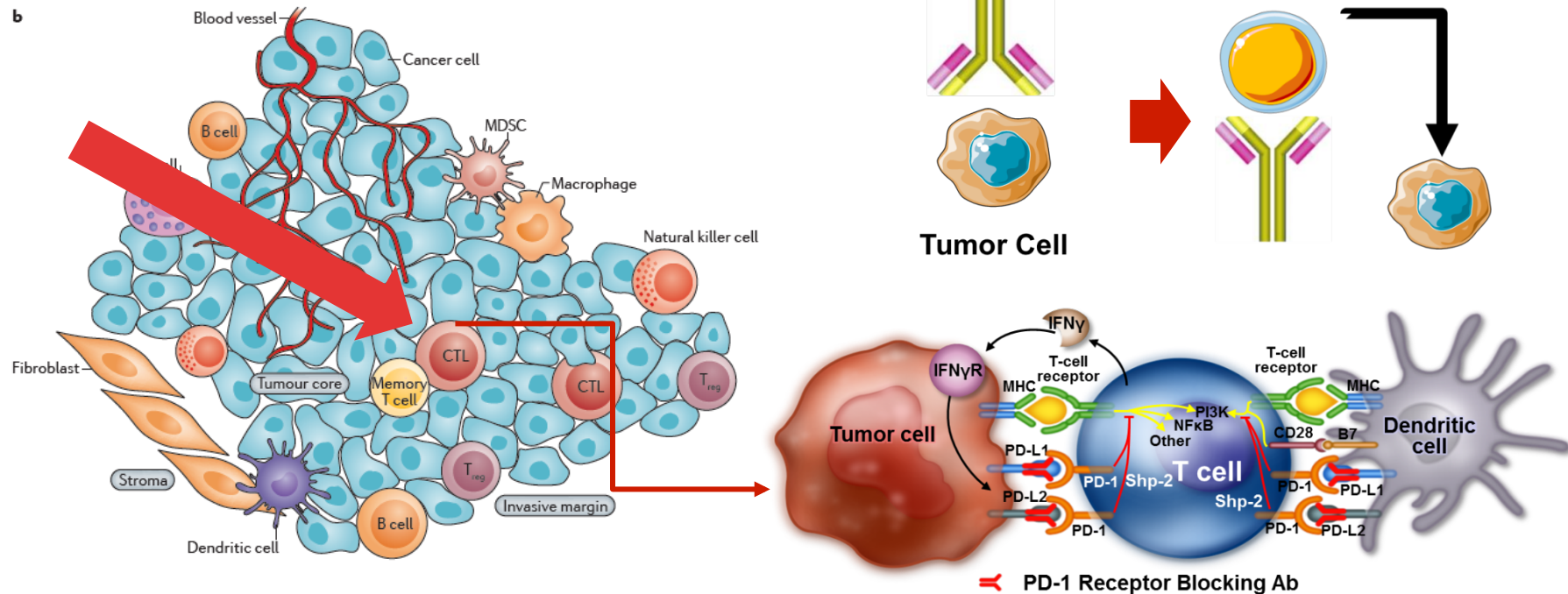
Réarrangement ALK



Subdivision théranostique des CBNPC en 1^{ère} ligne



La révolution de l'immunothérapie



Traitement de 1^{ère} ligne et de maintenance dans les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique

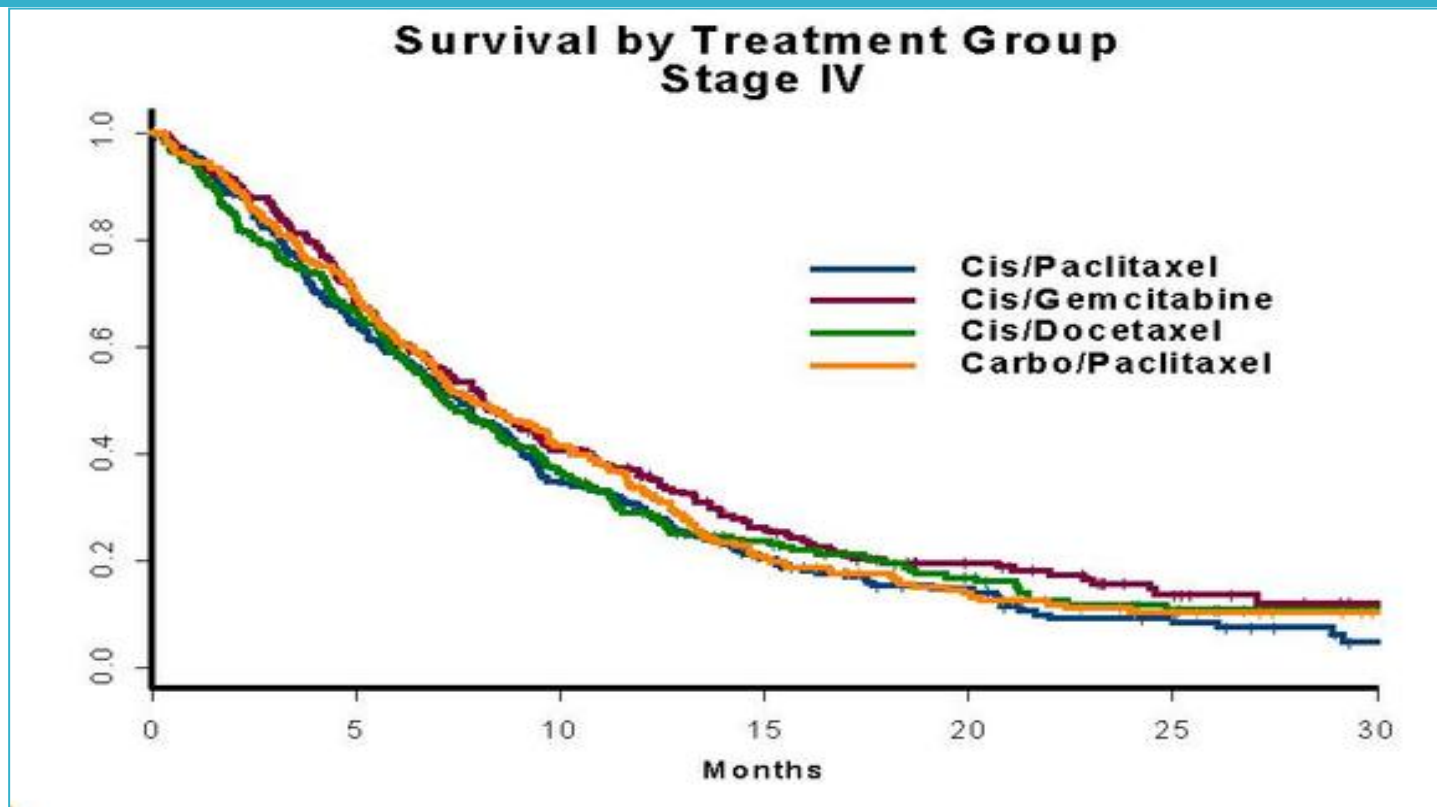
1. Les deux révolutions dans la prise en charge des CBNPC avancés
2. Le standard de traitement début 2017
3. La révolution de l'immunothérapie
 - Les acquis des phases I et du développement en 2^{ème} ligne des anti-PD-1/PD-L1
 - Anti-PD1 en monothérapie en cas d'expression élevée de PD-L1
 - Associations anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1
 - Associations chimiothérapie + anti-PD-1/PD-L1
4. Nouvel algorithme de traitement 2018 et perspectives

Les bases du traitement des CBNPC avancés sans addiction oncogénique - début 2017 (PS 0-1)

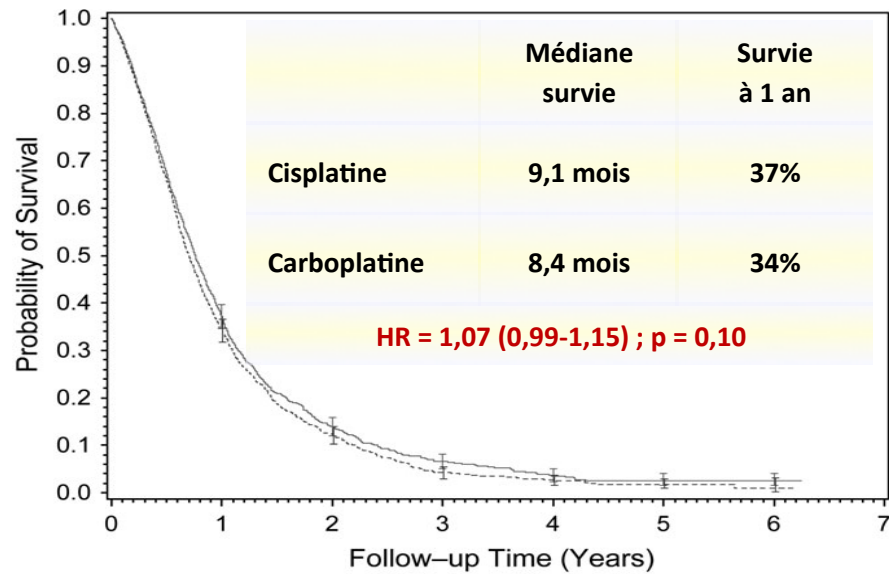
- Traitement fondé sur une chimiothérapie cytotoxique avec un doublet associant un sel de platine et un cytotoxique de 3^{ème} génération
- Amélioration des résultats de la chimiothérapie (augmentation incrémentale de la survie) obtenue par
 - Prise en compte de l'histologie dans la décision thérapeutique
 - Pemetrexed dans les cancers non-épidermoïdes
 - Stratégie de maintenance, principalement avec le pemetrexed, dans les non-épidermoïdes
 - Blocage de la voie du VEGF par le bévacizumab dans les cancers non-épidermoïdes
 - Blocage de la voie de l'EGFR par le necitumumab dans les cancers épidermoïdes

Bases de la chimiothérapie des CBNPC

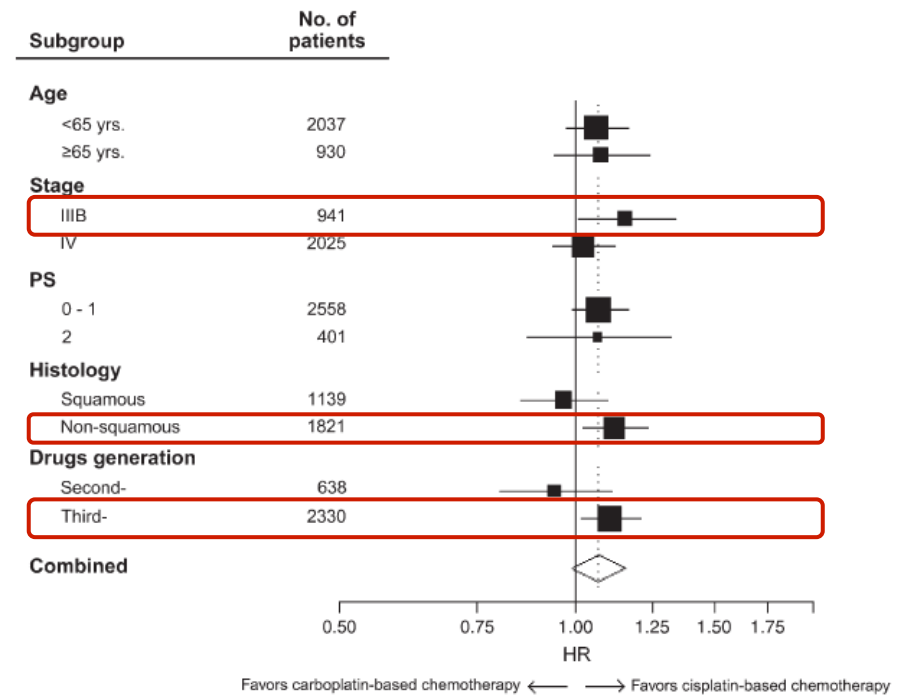
Comparaison des doublets platine + drogue 3^{ème} génération



Méta-analyse cisplatine vs. carboplatine

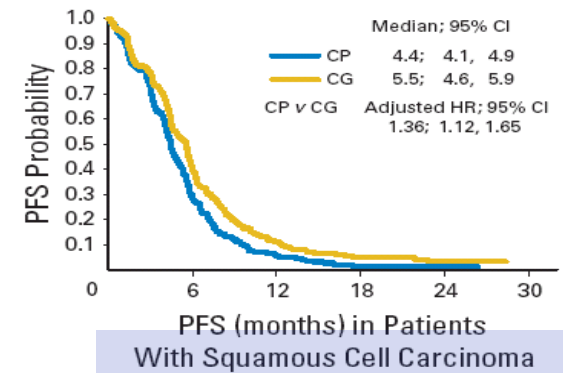
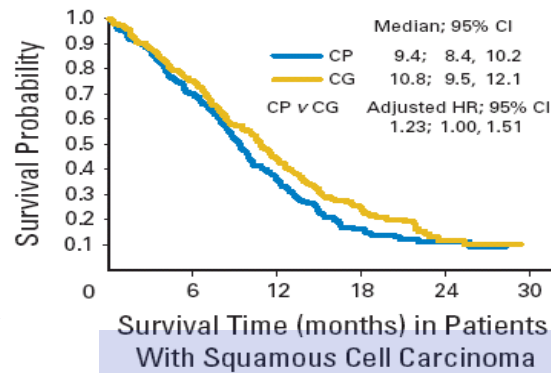
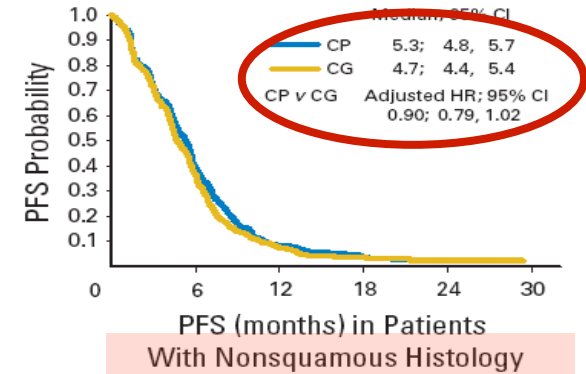
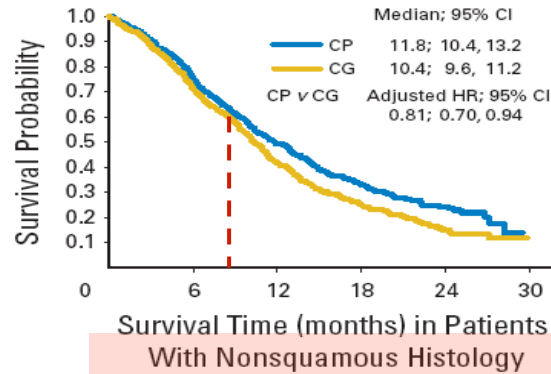
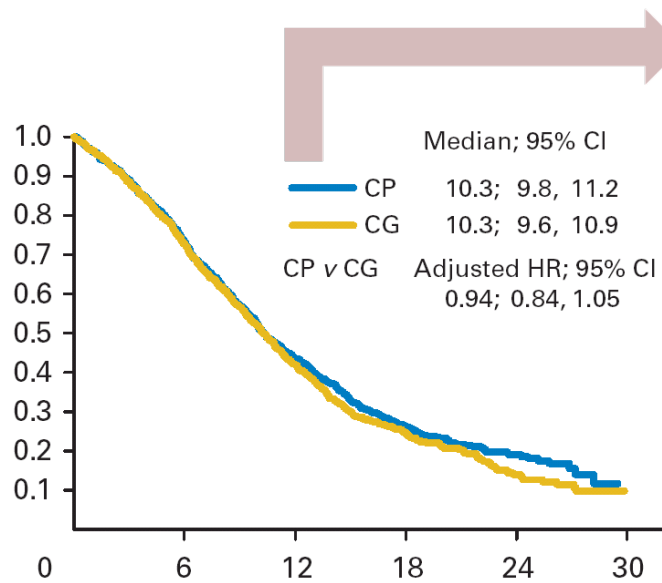


Number of patients at risk							
	0	1	2	3	4	5	6
— Cisplatin	1489	527	127	46	19	7	2
- - - Carboplatin	1479	484	108	32	15	4	1

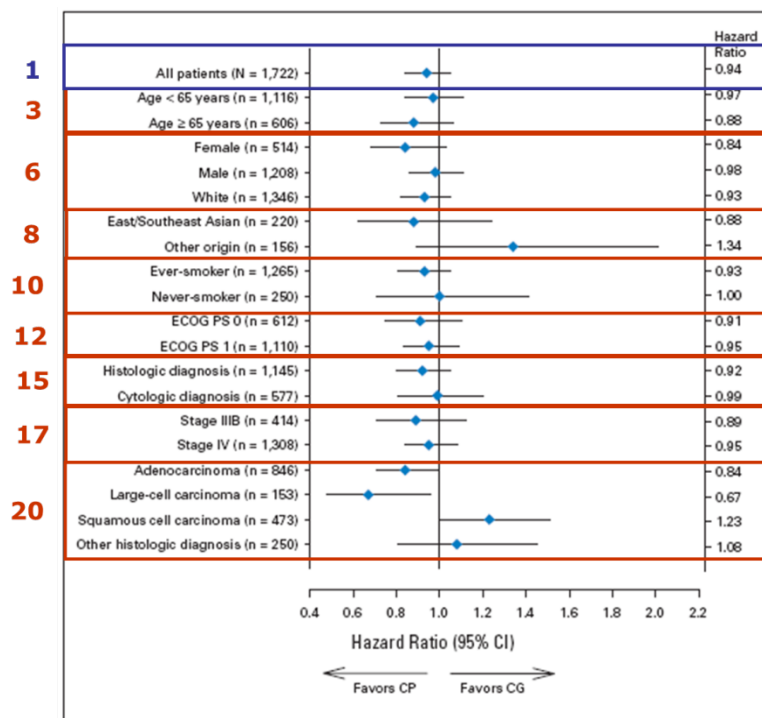


Cisplatine-gemcitabine vs. cisplatine-pemetrexed

Analyse de l'efficacité **selon l'histologie**

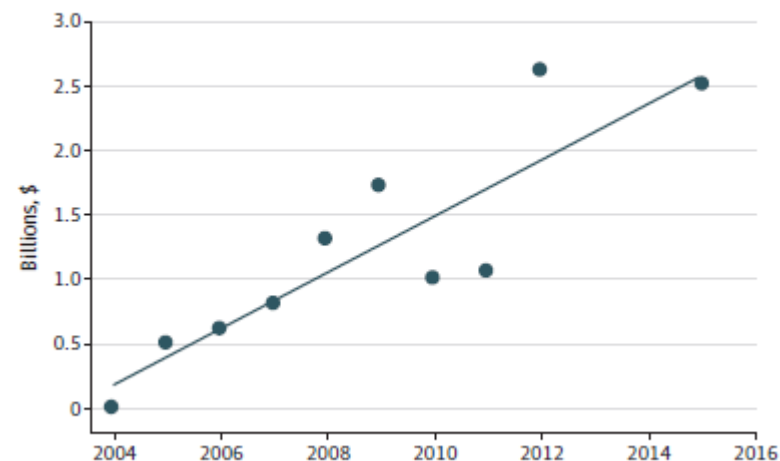


Pemetrexed in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer The Billion Dollar Subgroup Analysis



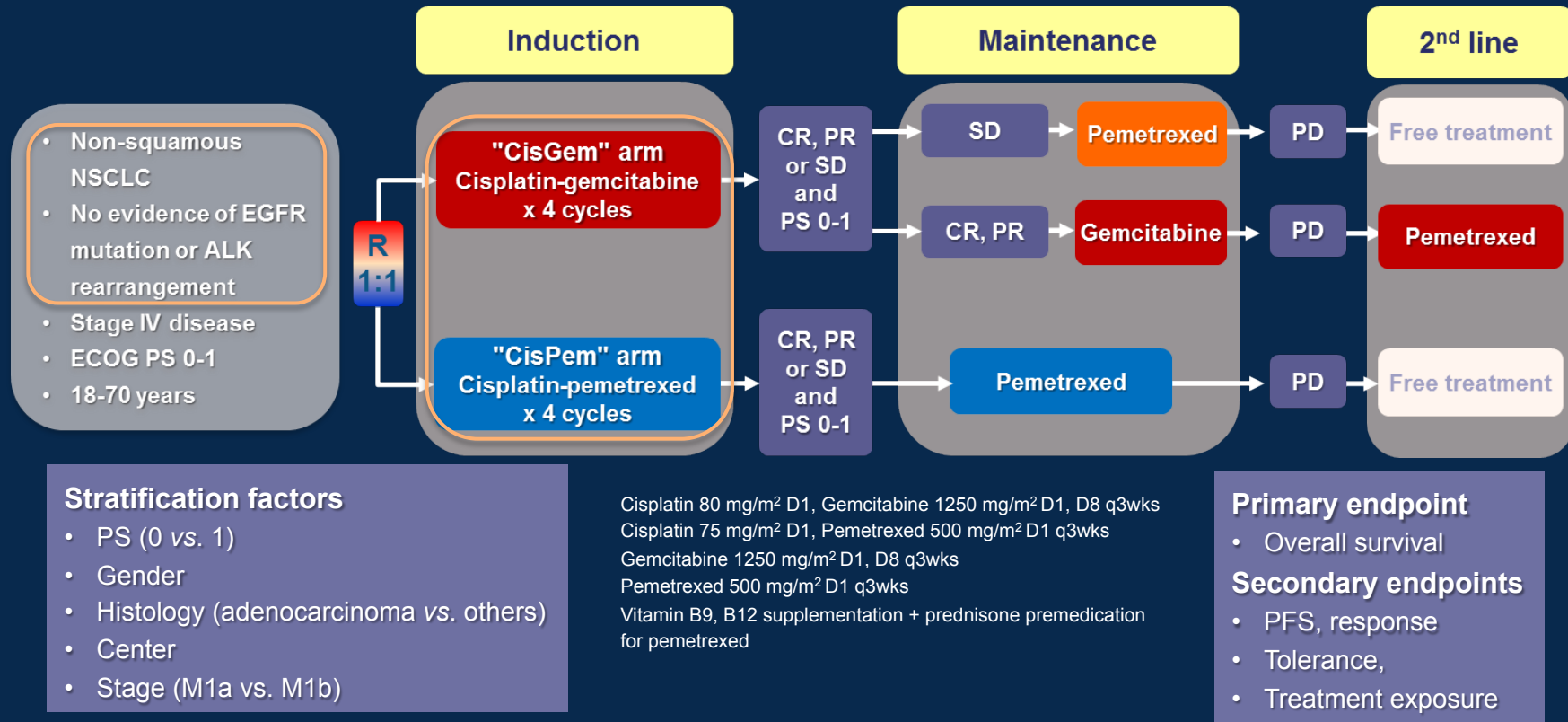
Risque
d'erreur
> 40%

Figure. Sales of Pemetrexed

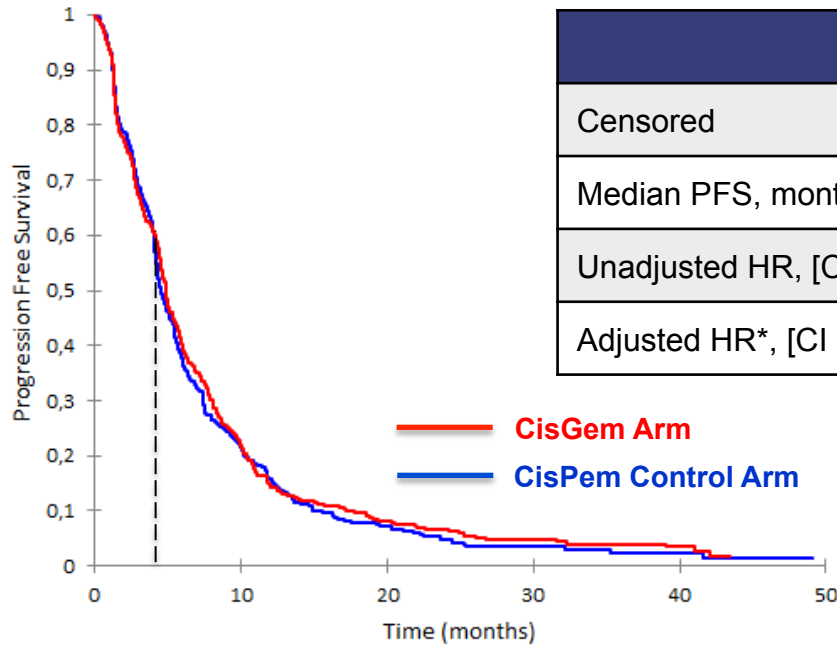


- ➔ Comparaison des sous groupes en termes de risque de base ?
- ➔ 20 tests
- ➔ Afin de conserver un risque global de 5%,
il faut conclure à $p=0.0025$ (Bonferroni), soit HR avec IC 99,75%

IFCT-GFPC-1101 Design



IFCT-GFPC-11.01: PFS and Response to Treatment



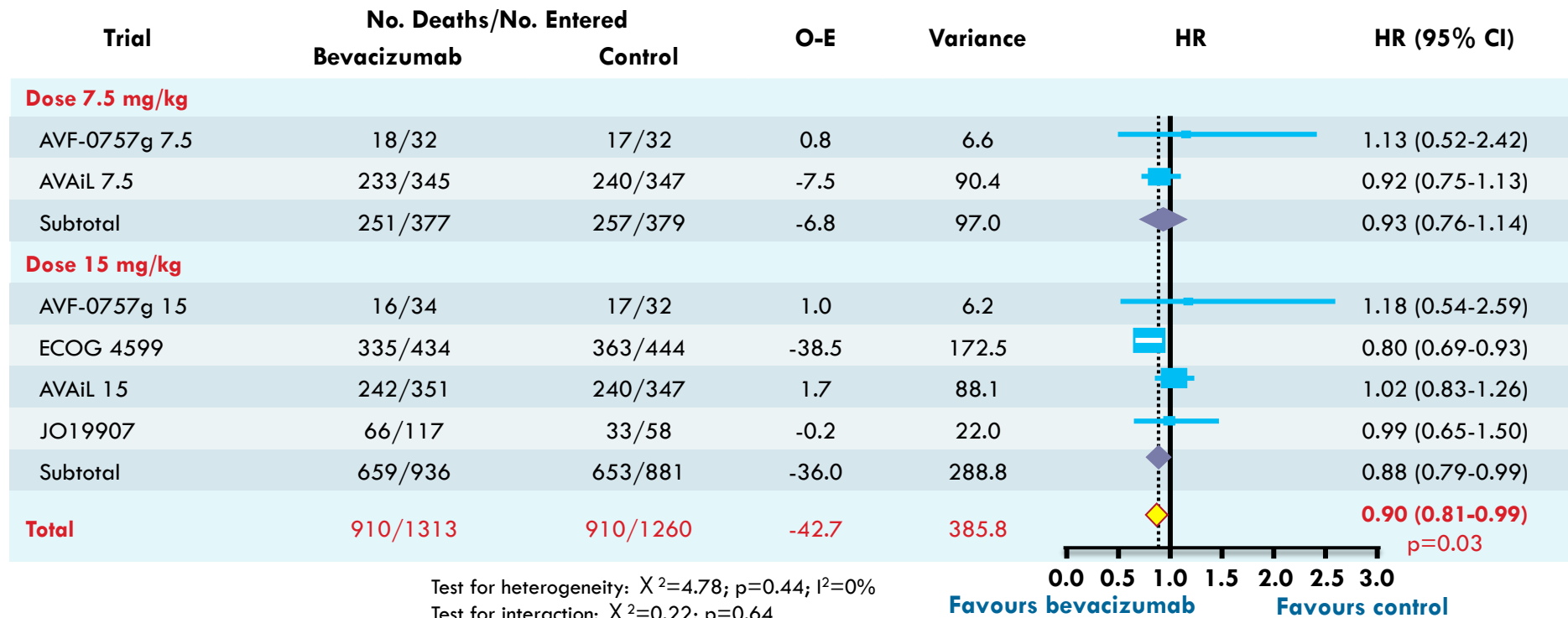
CisGem Arm	467	95	27	12	5	0
CisPem Arm	465	89	24	7	3	0

	CisGem Arm	CisPem Control Arm
Censored	7.9%	7.7%
Median PFS, months, [CI 95%]	4.9 [4.5-5.3]	4.5 [4.3-5.1]
Unadjusted HR, [CI 95%]	0.96 [0.84-1.10], P=0.51	
Adjusted HR*, [CI 95%]	0.96 [0.84-1.10], P=0.54	

Best response during induction CT	CisGem Arm	CisPem Control Arm
Objective response	35.1%	33.8%
Disease stabilization	34.5%	40.9%
Disease control rate	69.6%	74.7%
Disease progression	15.6%	11.2%
Not evaluable	14.8%	14.2%

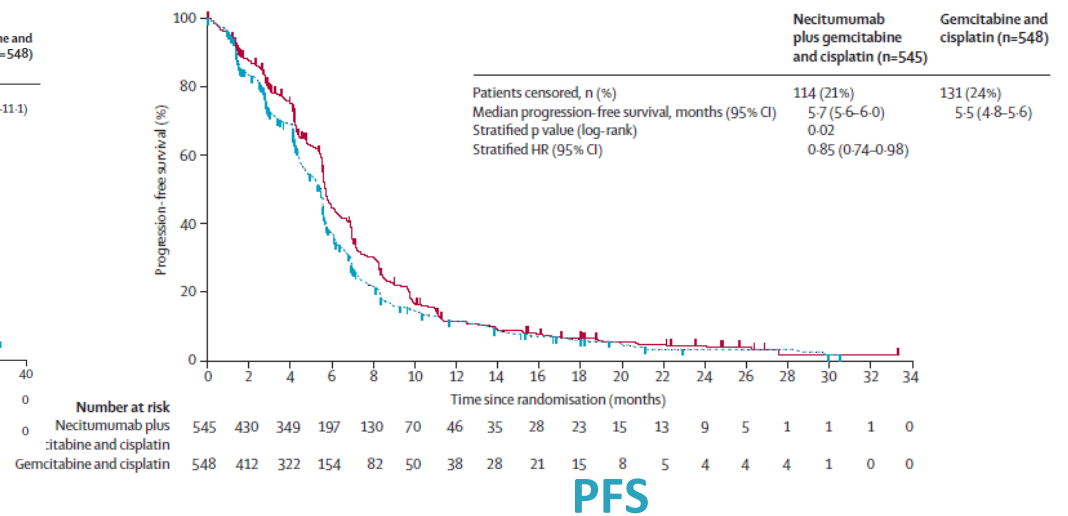
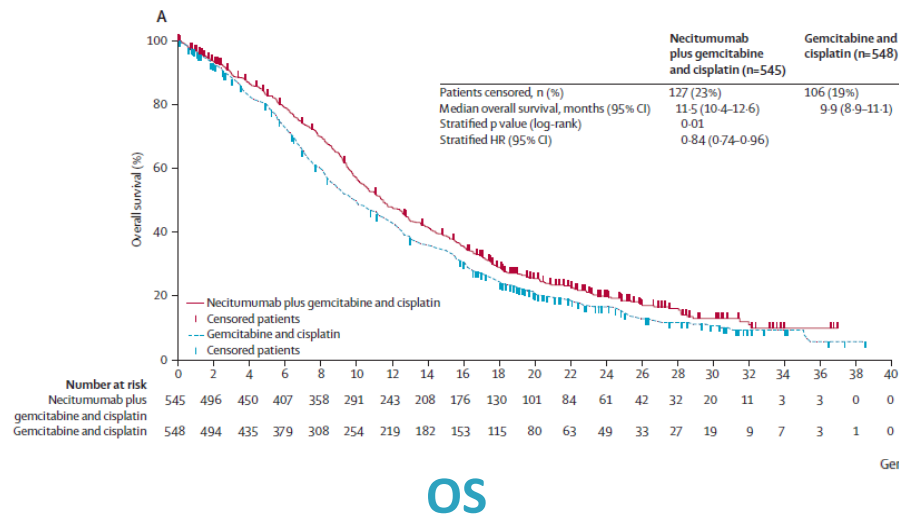
*: adjusted on stratification factors:PS, gender, histology, center, stage

Bénéfice de survie avec le bevacizumab



Cibler l'EGFR sauvage dans le carcinome épidermoïde

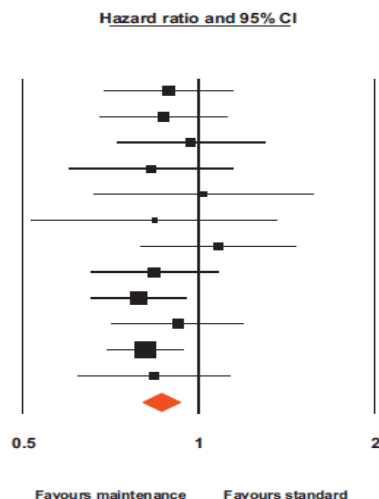
Cisplatine-Gemcitabine +/- Necitumumab dans le CBNPC épidermoïde avancé



No predictive value for EGFR expression level (H-score)

Le traitement de maintenance améliore la survie des patients conservant un PS 0-1 après le traitement d'induction

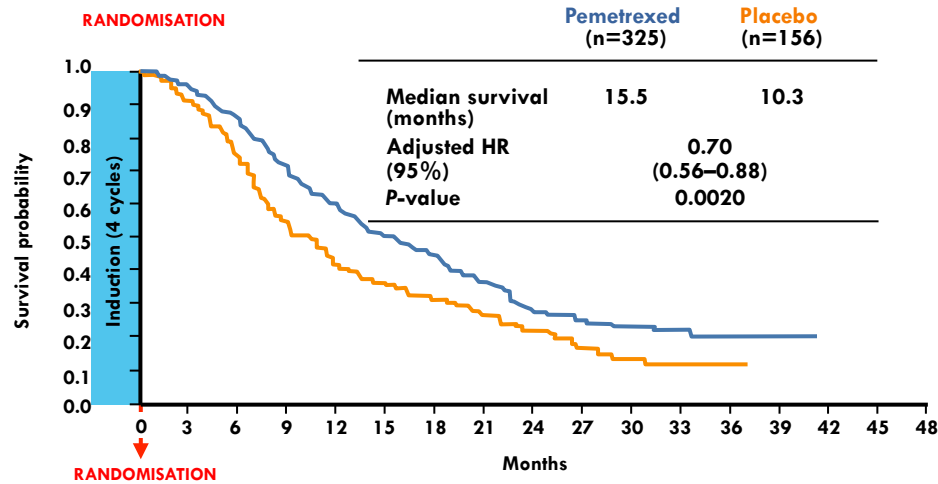
Study name	Maintenance Therapy			Standard Therapy	
	Hazard ratio	Lower limit	Upper limit		
Perol-1 2010	0.890	0.689	1.149	154	155
Perol-2 2010	0.870	0.675	1.122	155	155
Belani 2010	0.970	0.722	1.303	128	127
Gaafar 2010	0.830	0.600	1.149	86	87
Belani 2003	1.020	0.661	1.573	65	65
Brodowicz 2006	0.840	0.516	1.368	138	68
Westeel 2005	1.080	0.792	1.473	91	90
Fidias 2009	0.840	0.652	1.083	153	156
Ciuleanu 2009	0.790	0.653	0.955	441	222
Johnson 2008	0.921	0.708	1.198	94	92
Cappuzzo 2010	0.810	0.695	0.944	437	447
Zhang 2011	0.840	0.619	1.139	148	148
	0.862	0.800	0.928		



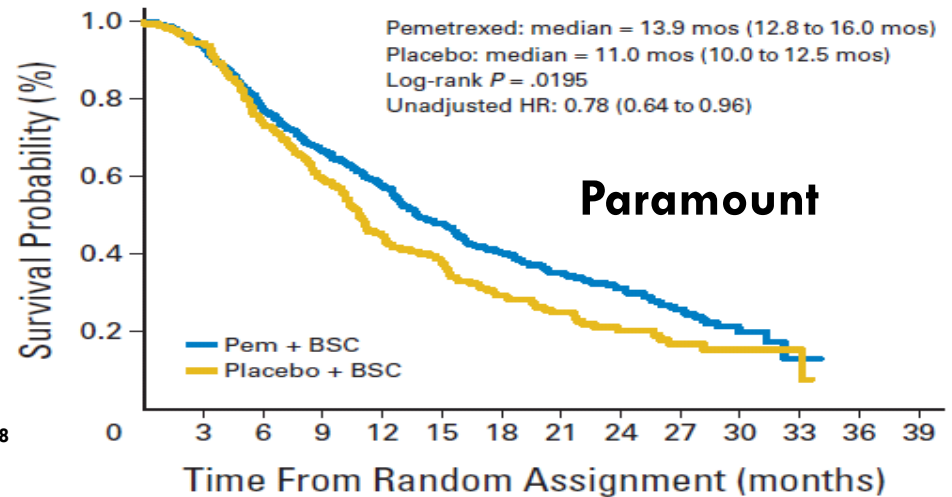
Etude	HR OS (maintenance vs obs./placebo)			Interaction
	PS = 0	PS = 1	PS ≥ 2	
Continuation				
Gemcitabine (Brodowicz)	0.80		2.10	NR
Gemcitabine (IFCT-GFPC)	0.65	0.97	2.10	NR
Pemetrexed (Paramount)	0.72	0.83	-	NR
Switch				
Pemetrexed (JMEN)	0.68	0.86	-	NR
Erlotinib (Saturn)	0.59	0.77	-	NR
Erlotinib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

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

Impact du pemetrexed en maintenance sur la survie des CBNPC non-épidermoïdes



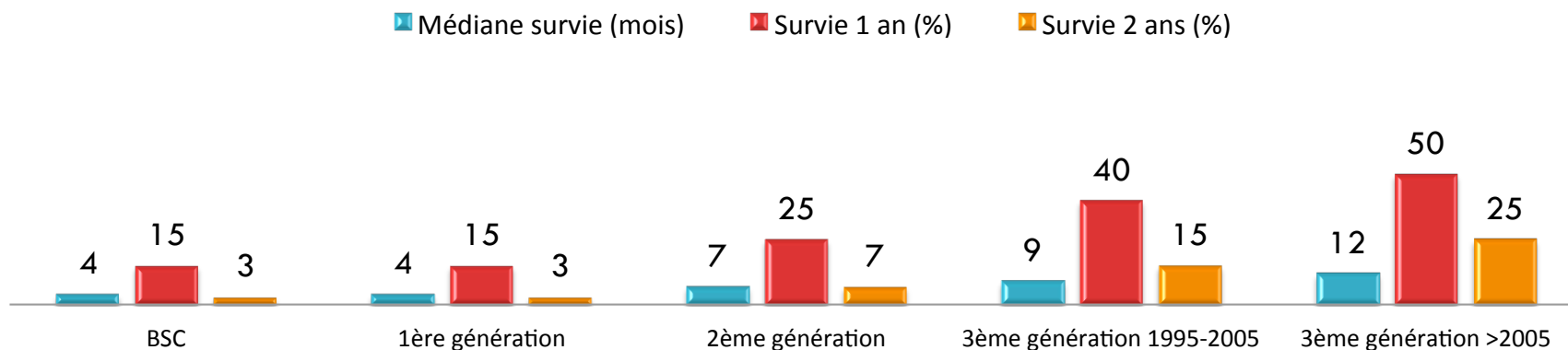
JMEN



Paramount

	Pemetrexed	Placebo
Taux de survie (%)		
1 an	58	45
2 ans	32	21

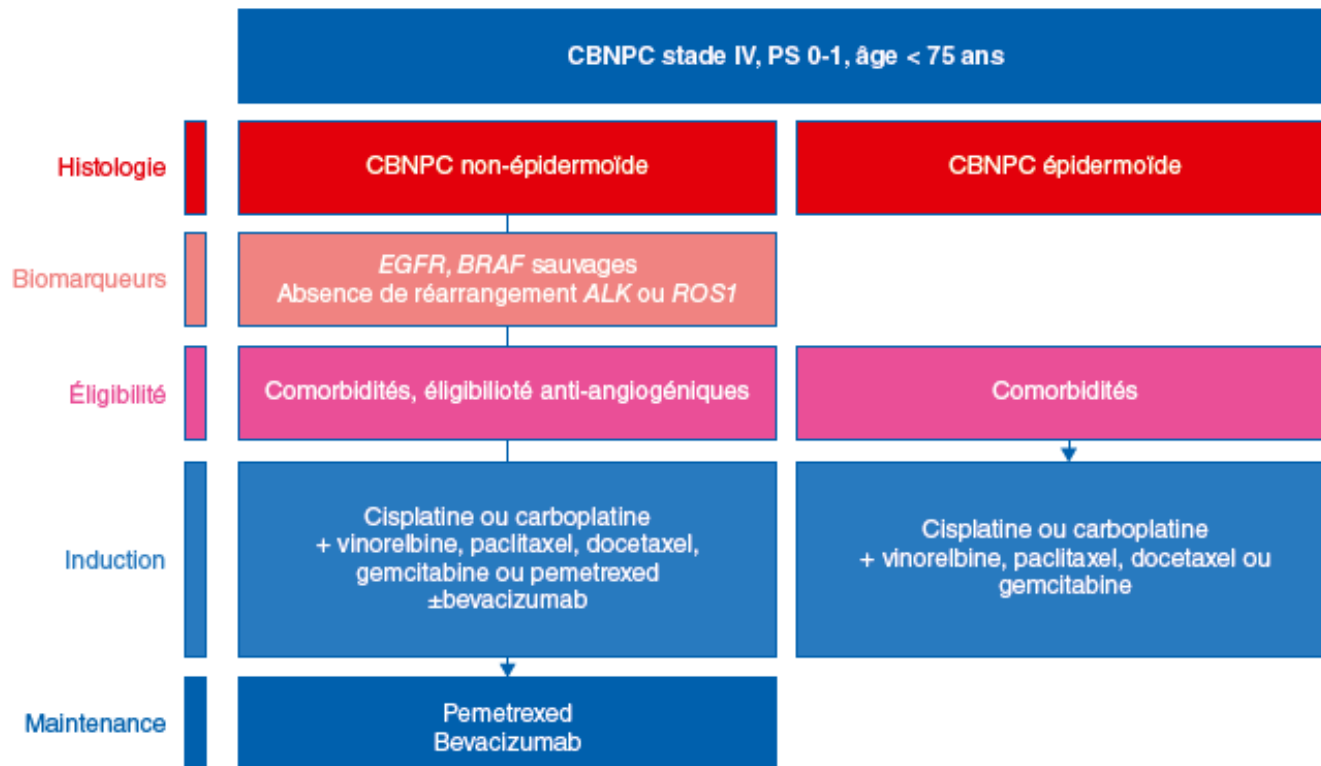
Progrès 1980-2010 dans la survie des CBNPC avancés hors addiction oncogénique?



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

- Cytotoxiques de 3^{ème} génération, bevacizumab
- Lignes ultérieures de chimiothérapie
- Traitement de maintenance, pemetrexed dans les adénocarcinomes
- Sélection accrue dans les essais (PS 0-1)
- Migration des stades
- Proportion accrue de femmes
- Traitement plus efficace des métastases cérébrales
- Amélioration des soins de support

Algorithme de traitement début 2017

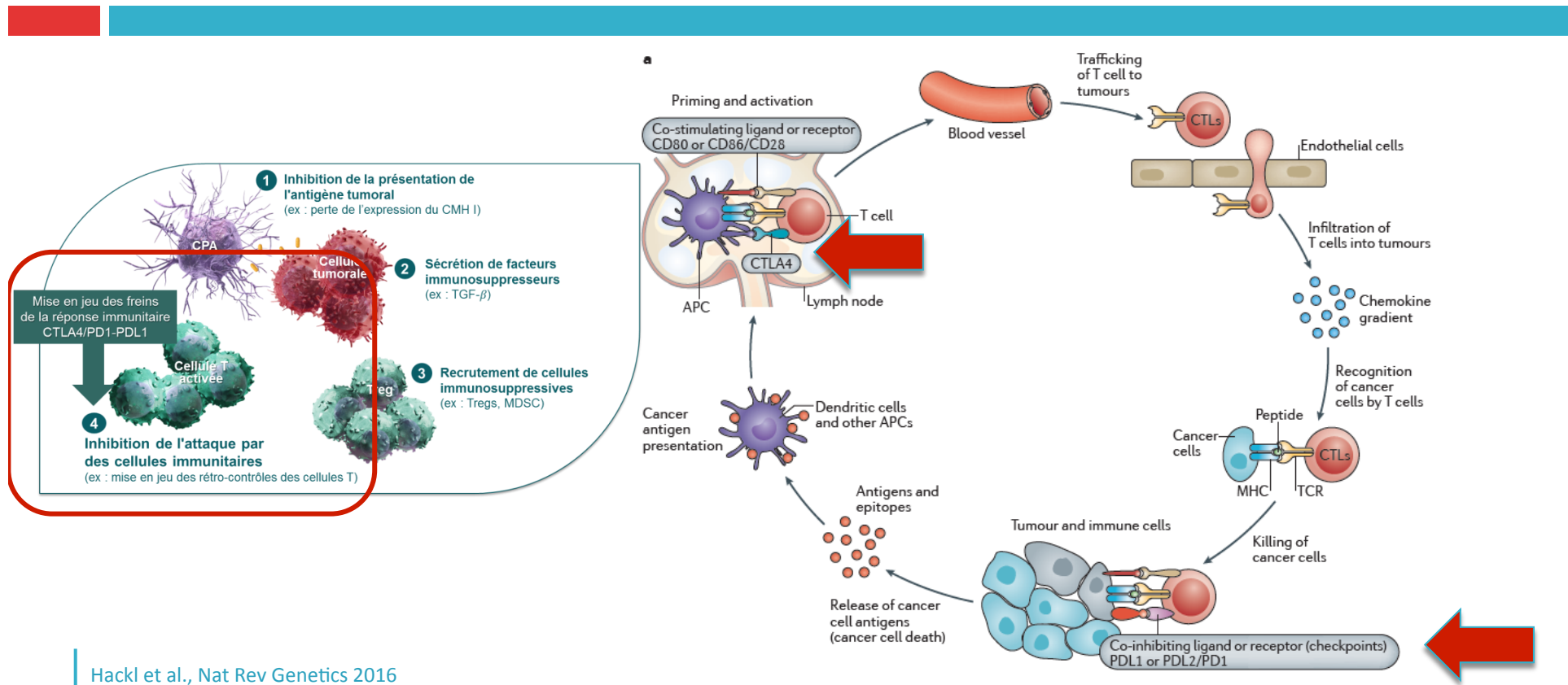


Traitement de 1^{ère} ligne et de maintenance dans les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique

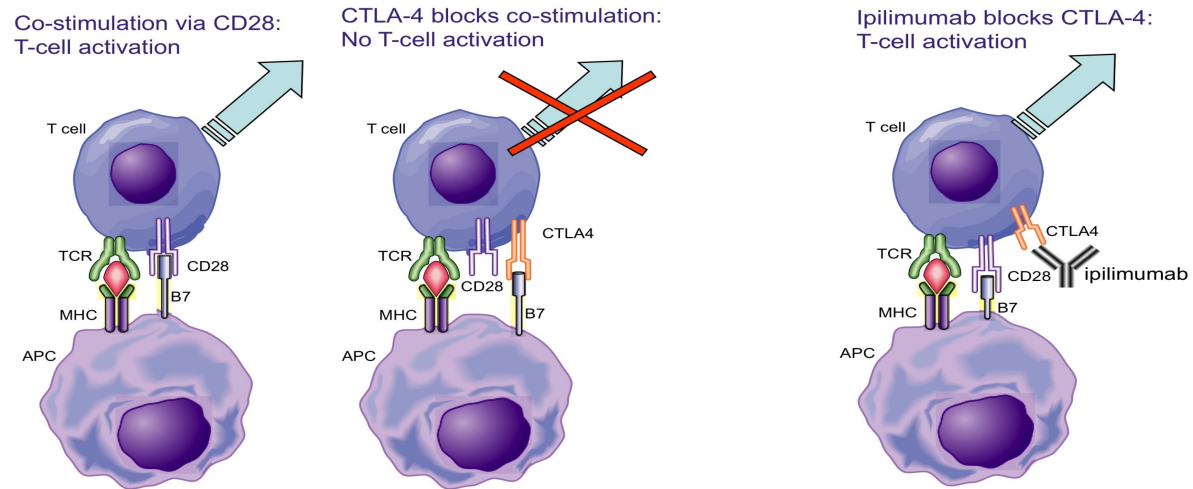
1. Les deux révolutions dans la prise en charge des CBNPC avancés
2. Le standard de traitement début 2017
3. La révolution de l'immunothérapie
 - Les acquis des phases I et du développement en 2^{ème} ligne des anti-PD-1/PD-L1
 - Anti-PD1 en monothérapie en cas d'expression élevée de PD-L1
 - Associations anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1
 - Associations chimiothérapie + anti-PD-1/PD-L1
4. Nouvel algorithme de traitement 2018 et perspectives

Le cycle de l'immunité anti-tumorale

Site d'action des inhibiteurs de checkpoints

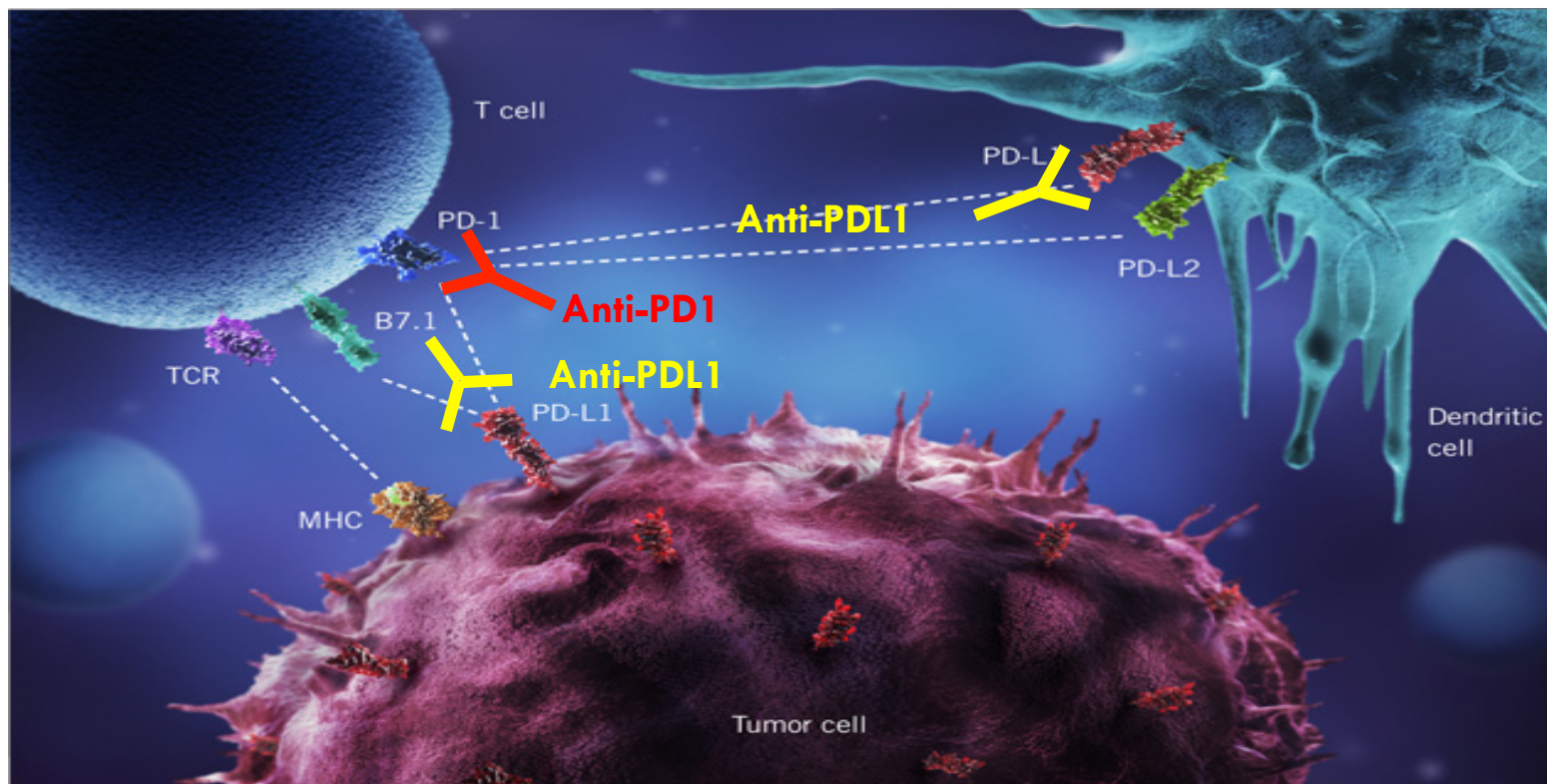


Ciblaje de CTLA4



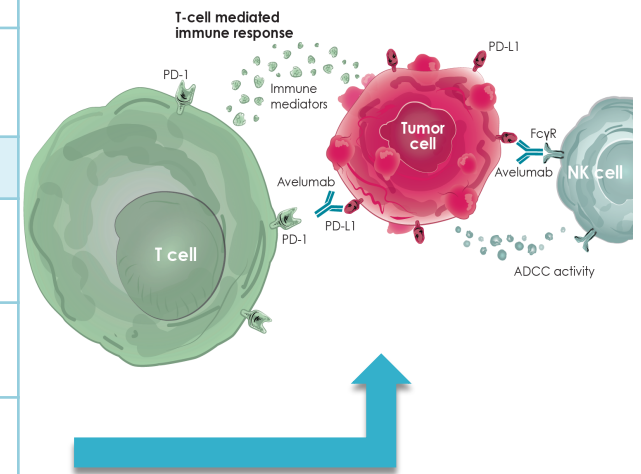
Antibody Name	Maker	Type of Antibody	Ig Subtype	Plasma Half-Life
Ipilimumab	BMS	Fully human	IgG1	15 days
Tremelimumab	Medimmune/AZ	Fully human	IgG2	22 days

Blocage de l'axe PD1 – PDL1

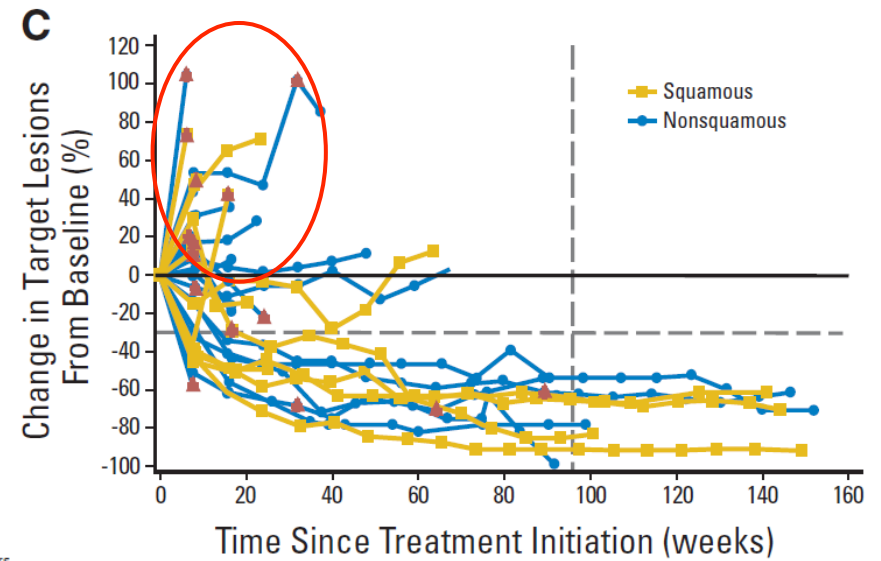
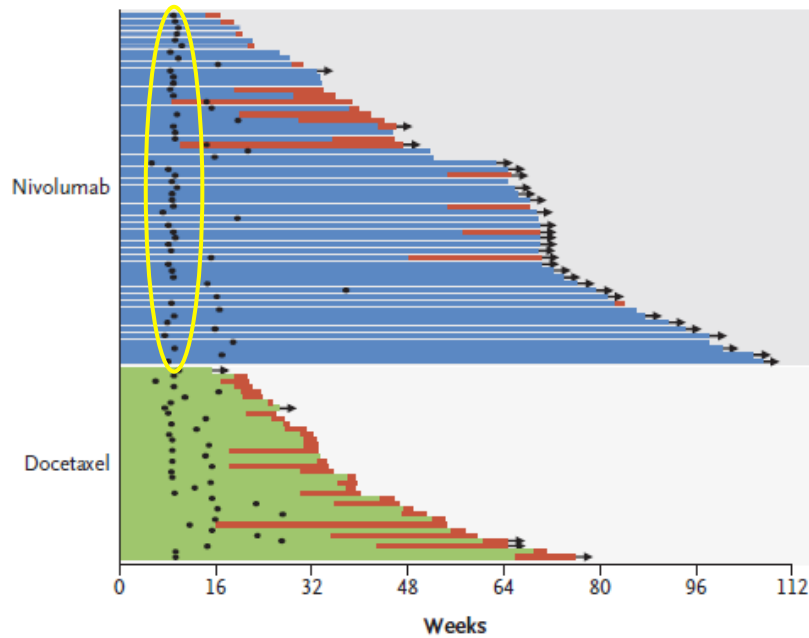


Anti-PD1 and Anti-PD-L1

Target	Agent	Type of mAb	ADCC	Company
PD-1	Nivolumab	Fully human IgG4	No ADCC	BMS
	Pembrolizumab	Humanized IgG4	No ADCC	MSD
PD-L1	Durvalumab	Engineered human IgG1	No ADCC	MedImmune Astra-Zeneca
	Atezolizumab	Engineered human IgG1	No ADCC	Genentech/Roche
	Avelumab	Fully human IgG1	ADCC	Serono



Response Kinetic with Anti-PD1 Agents

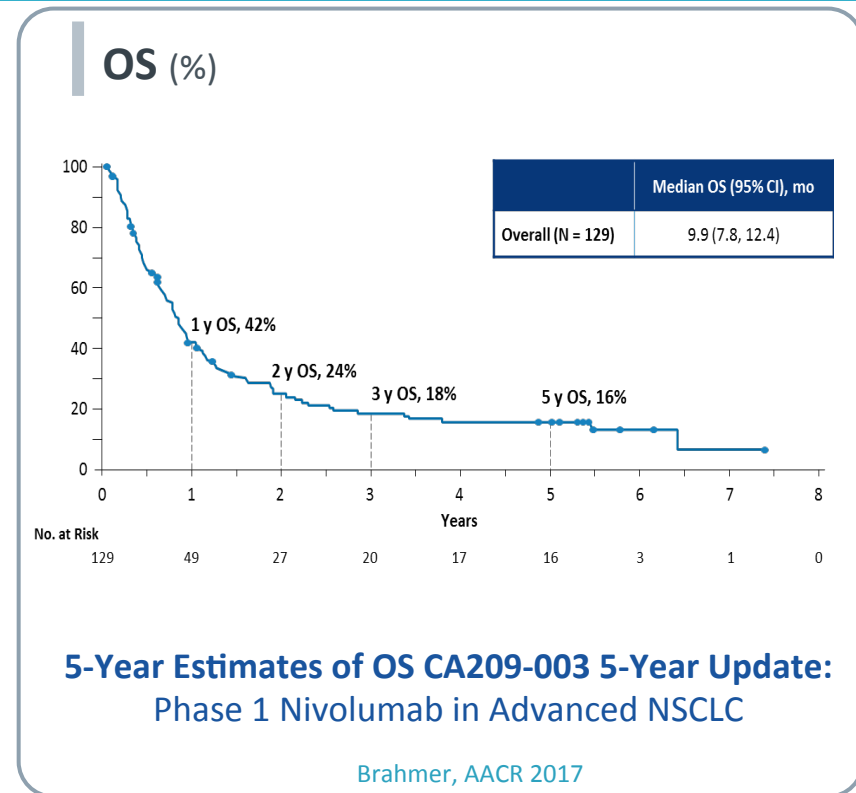
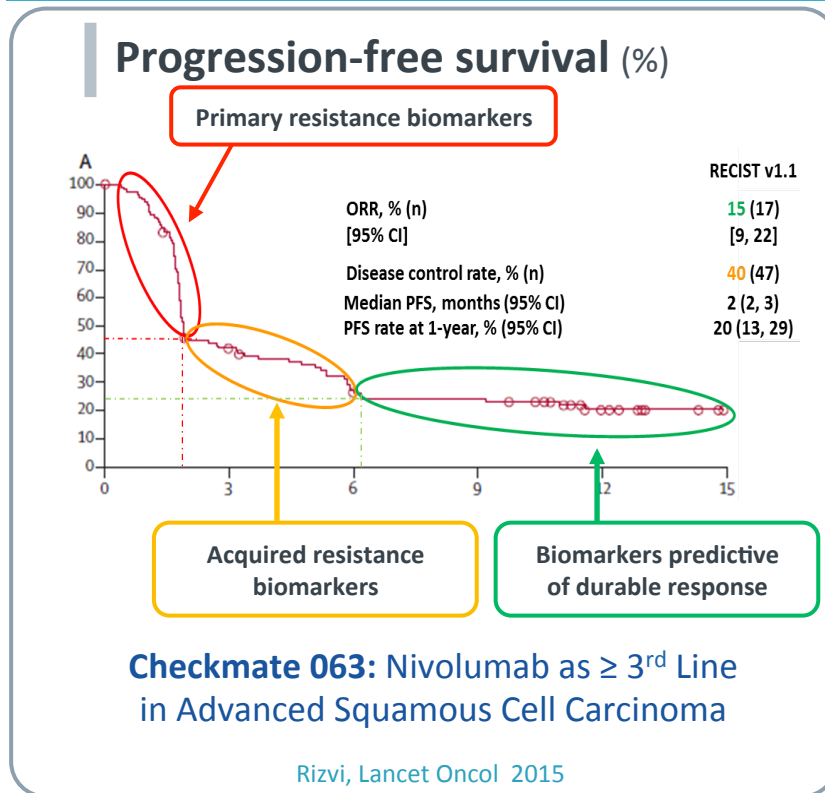


- Time to first
- During nivolumab treatment
- During docetaxel treatment
- After discontinuation of treatment
- Ongoing response

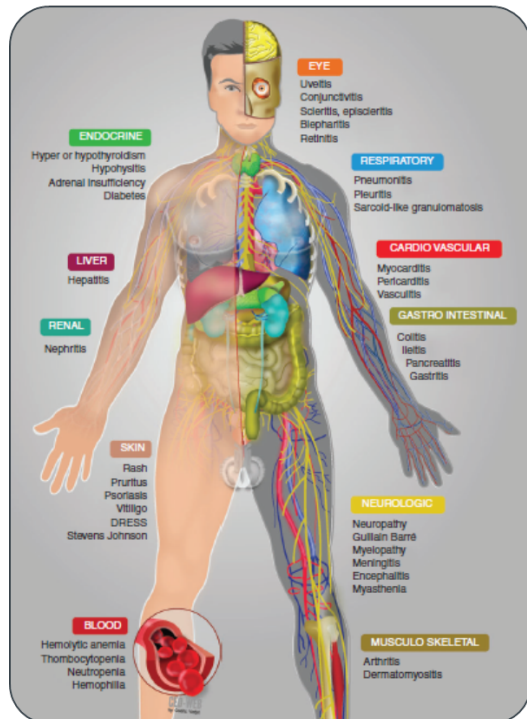
Borghaei et al., NEJM 2015; Gettinger, JCO 2015

Nivolumab Early Trials

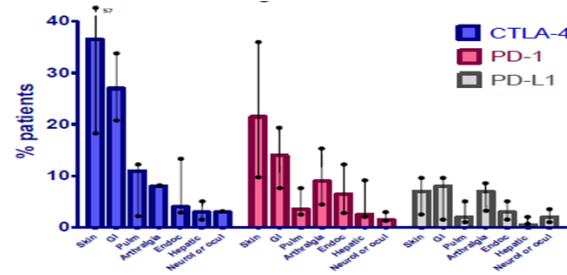
PFS and Long Term Survival in NSCLC



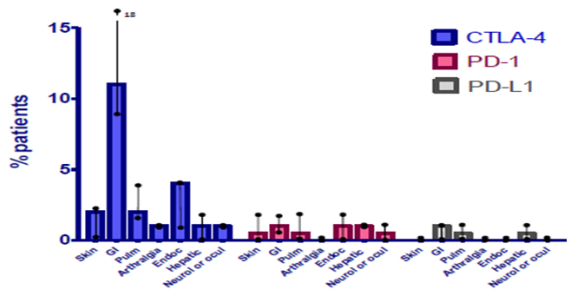
Tolerance Profile of anti-CTLA4 and anti-PD1/PD-L1



Distribution of grade 1-2 IRAEs



Distribution of grade 3-5 IRAEs



	PD-1 Inhibitors (n=3284)	PD-L1 Inhibitors (n=2615)	p-value
Overall AEs (%)	72	65	0.3
Grade 3-5 AEs (%)	22	21	0.5
Fatigue, any grade (%)	19	21	0.4
Diarrhea, any grade (%)	9	12	0.4
Rash, any grade (%)	9	7	0.8

	PD-1 Inhibitors (n=3284)	PD-L1 Inhibitors (n=2615)	p-value
IRAEs (%)	16	11	0.04
Grade 3-5 IRAEs (%)	3.1	6	0.6
Hypothyroidism, any grade (%)	6.7	4.2	0.07
Pneumonitis, any grade (%)	4	2	0.01
Colitis, any grade (%)	1.7	1	0.4

Analysis of Phase III Studies Comparing Anti-PD-1/PD-L1 with Docetaxel in Pre-Treated Patients

	CheckMate 017 Nivolumab vs. docetaxel	CheckMate 057 Nivolumab vs. docetaxel	KEYNOTE-010 Pembrolizumab (10mg/kg or 2mg/kg) vs. docetaxel	OAK Atezolizumab vs. docetaxel
PD-L1 selected	No	No	Yes (TPS ≥1%)	No
Study size, n	272 (135 vs. 137)	582 (292 vs. 290)	1,033 (346 vs. 344 vs. 343)	1,225 (425 vs. 425)*
Histology	Squamous	Non-squamous	All-comers	All-comers
Line of therapy, %				
2L	100	88	69	75
3L	0	11	20	25
>3L	0	<1	9	0
Median OS, months HR vs. docetaxel (p value)	9.2 vs. 6.0 0.62 (p=0.0004)	12.2 vs. 9.5 0.75 (p<0.001)	12.7 vs. 10.4 vs. 8.5 2mg/kg: 0.71 (p=0.0008) 10mg/kg: 0.61 (p<0.0001)	13.8 vs. 9.6 0.73 (p=0.0003)
18-months survival	28% vs. 13%	39% vs. 23%	43% vs. 38% vs. 23%	40% vs. 27%
24-months survival	23% vs. 8%	29% vs. 16%	37.5% vs. 30.1% vs. 14.5%	

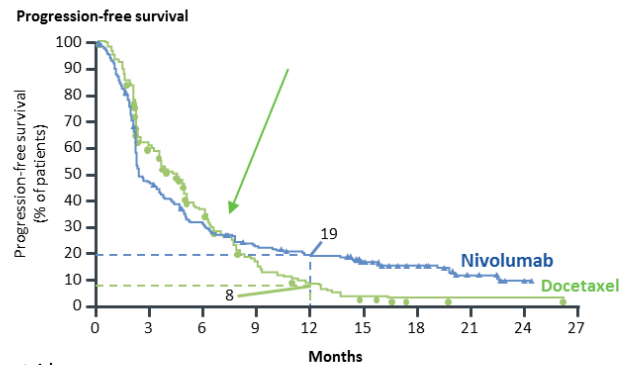
Borghaei H et al. N Engl J Med 2015;373:1627-39; Rittmeyer, Lancet 2016; Herbst, Lancet 2015; Brahmer, NEJM 2015

CheckMate 057

Nivolumab vs. Docetaxel in Non-Squamous Carcinoma

ORR and PFS

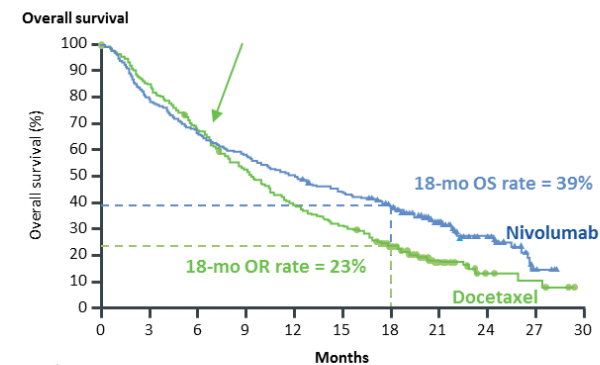
	Nivolumab (n=292)	Docetaxel (n=290)
ORR, %	19	12
Median, months	2.3	4.2
HR 0.92; 95% CI 0.77-1.11; p=0.3932		



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
Docetaxel	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

OS

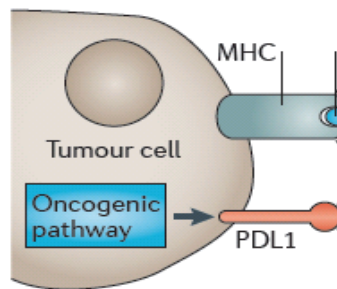
	Nivolumab (n=292)	Docetaxel (n=290)
Median, months	12.2	9.4
18-month OS, %	39	23
HR 0.73; 95%CI 0.59-0.89; p=0.0015		



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	292	233	195	171	148	128	107	55	27	4	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	89	61	23	6	4	0

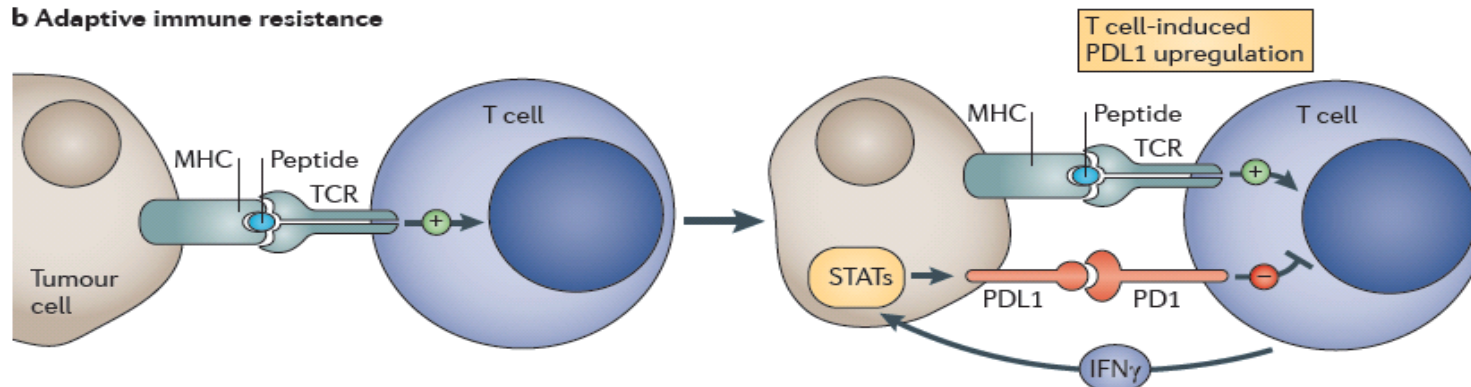
Mécanismes de surexpression tumorale de PD-L1

a Innate immune resistance



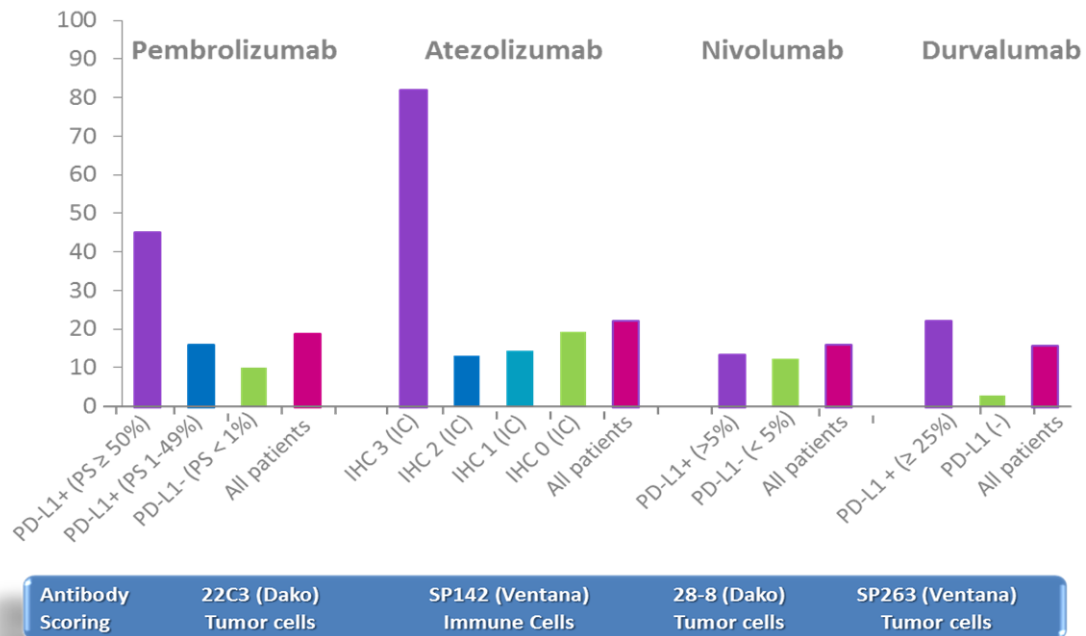
Constitutive oncogenic signalling induces PDL1 expression on tumour cells

b Adaptive immune resistance

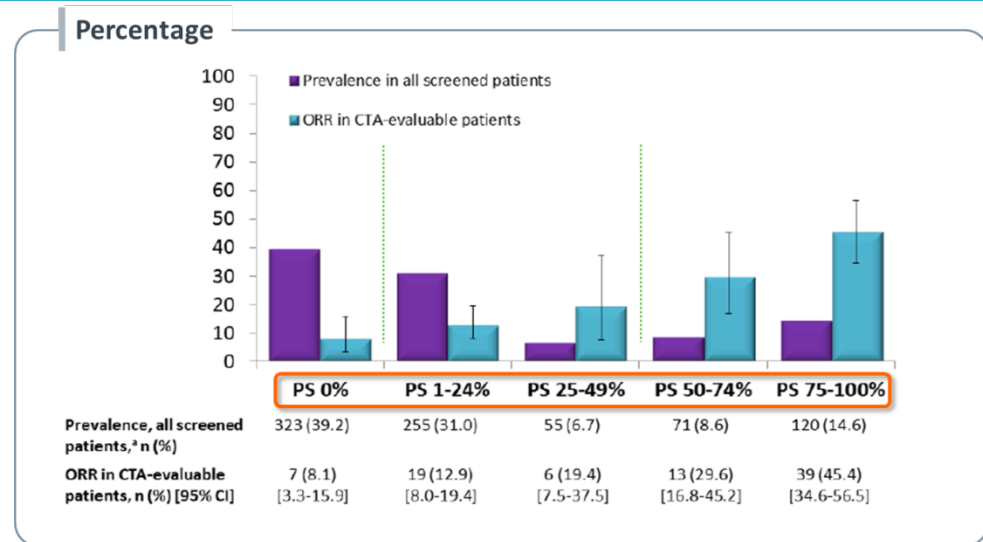
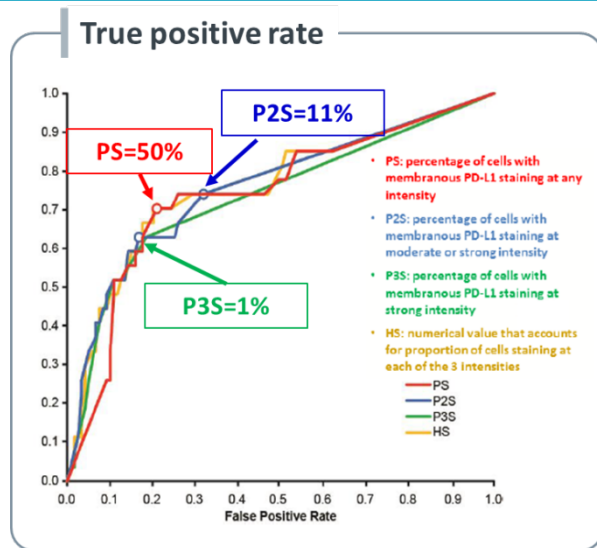


PD-L1 Expression Level and Response to PD-1/PD-L1 Inhibitors in NSCLC

Objective response rate



Détermination du seuil de positivité de PD-L1 (Dako 22C3)



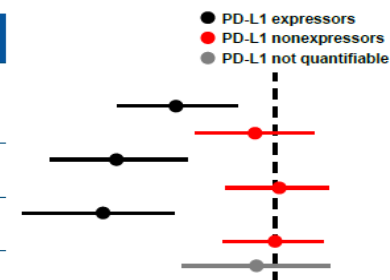
- Choix du seuil du score PS $\geq 50\%$
 - Reproductibilité
 - Index de Youden optimal
- Prévalence avec PS $\geq 50\%$ = 23.2%

	PS $\geq 50\%$		PS $< 50\%$	
	Prévalence PS $\geq 50\%$ $\approx 25\%$		Prévalence PS $\geq 1\%$ $\approx 45\%$	
V. prédictive	VPP 37%	VPN 89%	VPP 25%	VPN 93%

Impact of PD-L1 Expression Level on OS in Phase III Trials

Checkmate 057
Non-Squamous
Dako 28-8

PD-L1 expression level	Nivo n	Doc n	Unstratified HR (95% CI)	Interaction P-value*
OS				
≥1%	123	123	0.59 (0.43, 0.82)	0.0646
<1%	108	101	0.90 (0.66, 1.24)	
≥5%	95	86	0.43 (0.30, 0.63)	0.0004
<5%	136	138	1.01 (0.77, 1.34)	
≥10%	86	79	0.40 (0.26, 0.59)	0.0002
<10%	145	145	1.00 (0.76, 1.31)	
Not quantifiable	61	66	0.91 (0.61, 1.35)	



Keynote-010
All histologies;
PD-L1 TPS ≥1%
Dako 22C3

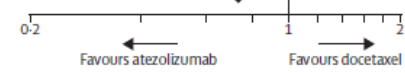
PD-L1 tumour proportion score

≥50%	204/442
1-49%	317/591



OAK
All comers
Ventana SP142

	n (%)	Median overall survival (months)		HR (95% CI)
		Atezolizumab	Docetaxel	
TC3 or IC3	137 (16)	20.5	8.9	0.41 (0.27-0.64)
TC2/3 or IC2/3	265 (31)	16.3	10.8	0.67 (0.49-0.90)
TC1/2/3 or IC1/2/3	463 (54)	15.7	10.3	0.74 (0.58-0.93)
TC0 and IC0	379 (45)	12.6	8.9	0.75 (0.59-0.96)
ITT	850 (100)	13.8	9.6	0.73 (0.62-0.87)

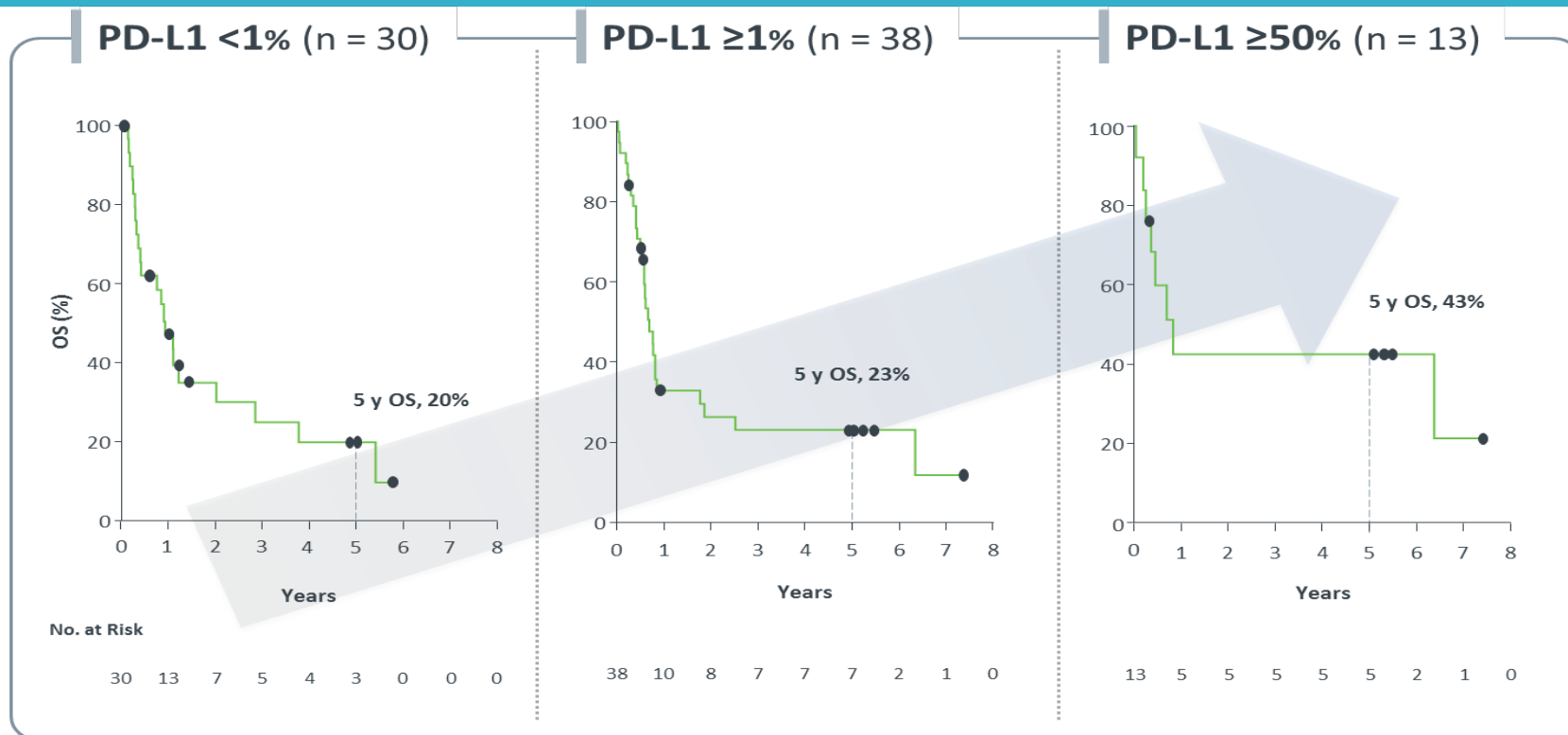


Rôle de l'expression de PD-L1 dans la décision thérapeutique en 2^{ème} ligne

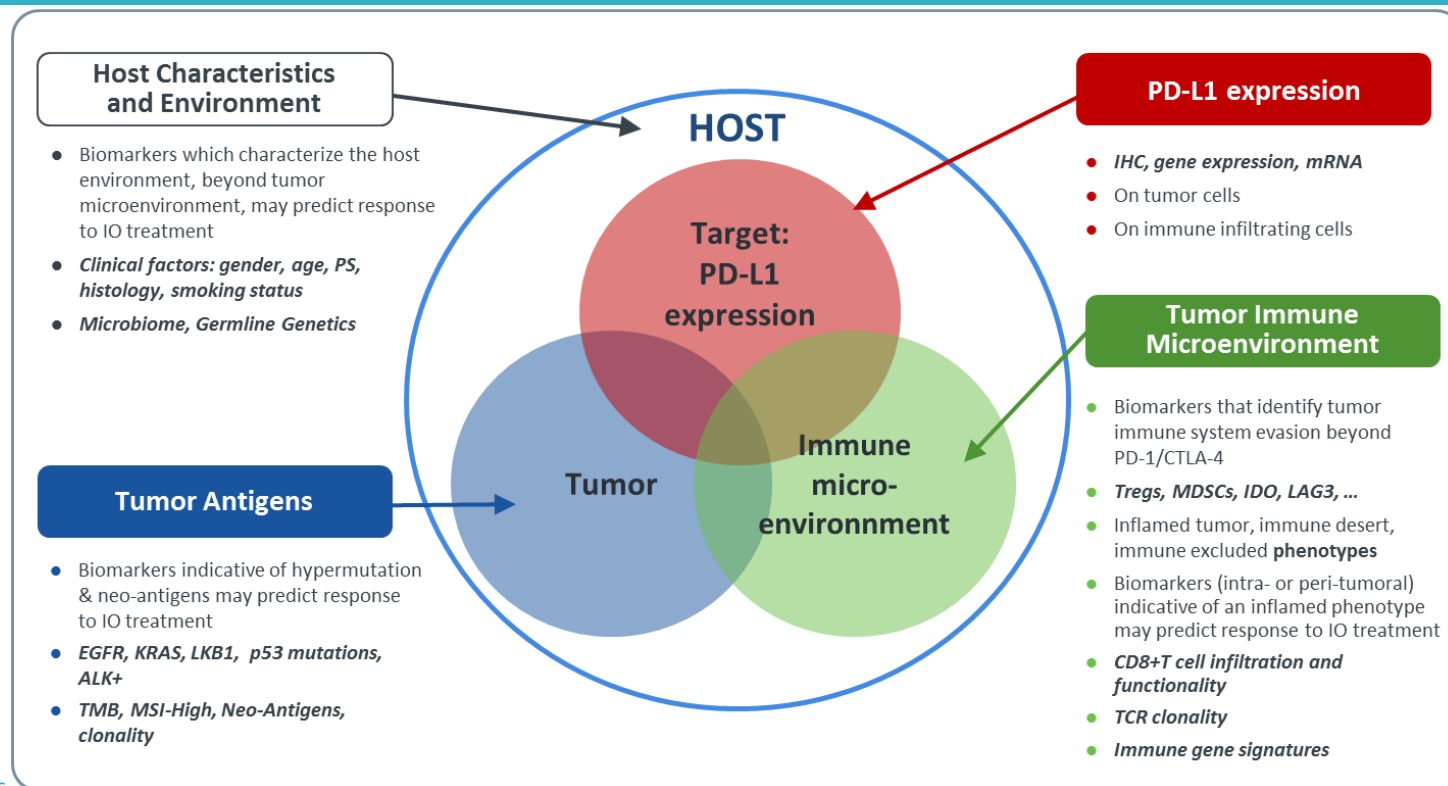
- **PD-L1** : biomarqueur d'enrichissement/probabilité de réponse aux anti-PD1/PD-L1
 - Biomarqueur continu (exprimé sur 0-100% cellules tumorales)
 - Niveau d'expression corrélé à la probabilité de réponse
 - Réponse d'amplitude et de durée identique chez les patients PD-L1 + ou PD-L1 - s'ils sont répondeurs au traitement
- **Valeur prédictive imparfaite** : pour PD-L1 $\geq 50\%$, VPP=37% et VPN=89%
- Standardisation du testing progressive en France
- Aide à la décision thérapeutique en 2^{ème} ligne pour le nivolumab, requis ($\geq 1\%$) pour le pembrolizumab
- Facteur décisionnel du traitement de 1^{ère} ligne

5-Year Estimates of OS by PD-L1 Status

CA209-003 5-Year Update: Phase 1 Nivolumab in Advanced NSCLC



Parameters and potential biomarkers of anti-tumor immune response



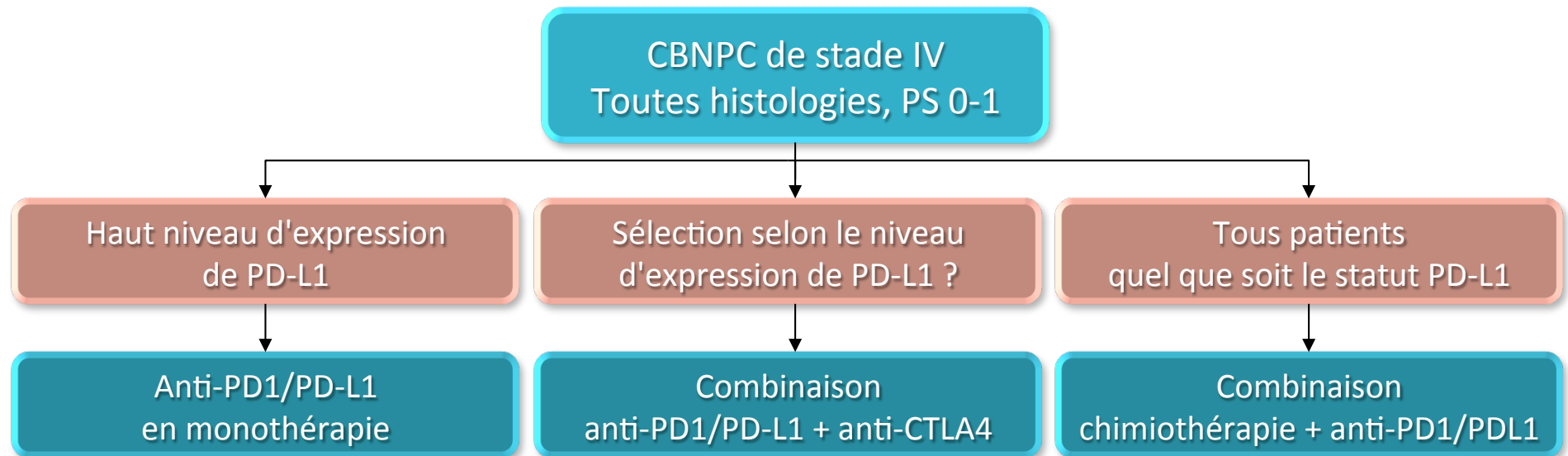
Modified from
Peters, AACR 2017;
Topalian, Nat Rev Cancer 2016

Traitement de 1^{ère} ligne et de maintenance dans les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique

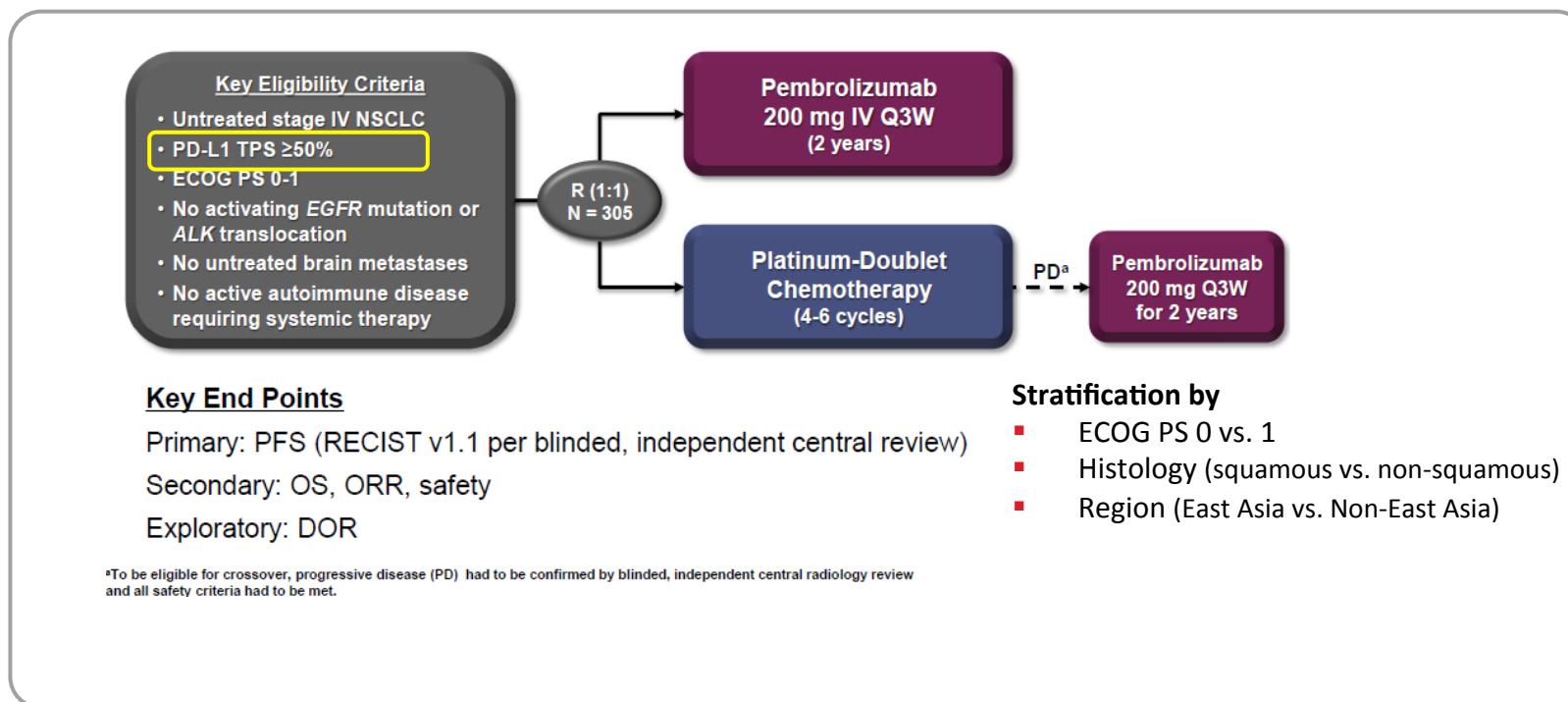
1. Les deux révolutions dans la prise en charge des CBNPC avancés
2. Le standard de traitement début 2017
3. La révolution de l'immunothérapie
 - Les acquis des phases I et du développement en 2^{ème} ligne des anti-PD-1/PD-L1
 - Anti-PD1 en monothérapie en cas d'expression élevée de PD-L1
 - Associations anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1
 - Associations chimiothérapie + anti-PD-1/PD-L1
4. Nouvel algorithme de traitement 2018 et perspectives

Vers l'immunothérapie en 1^{ère} ligne des CBNPC

Les trois premières options

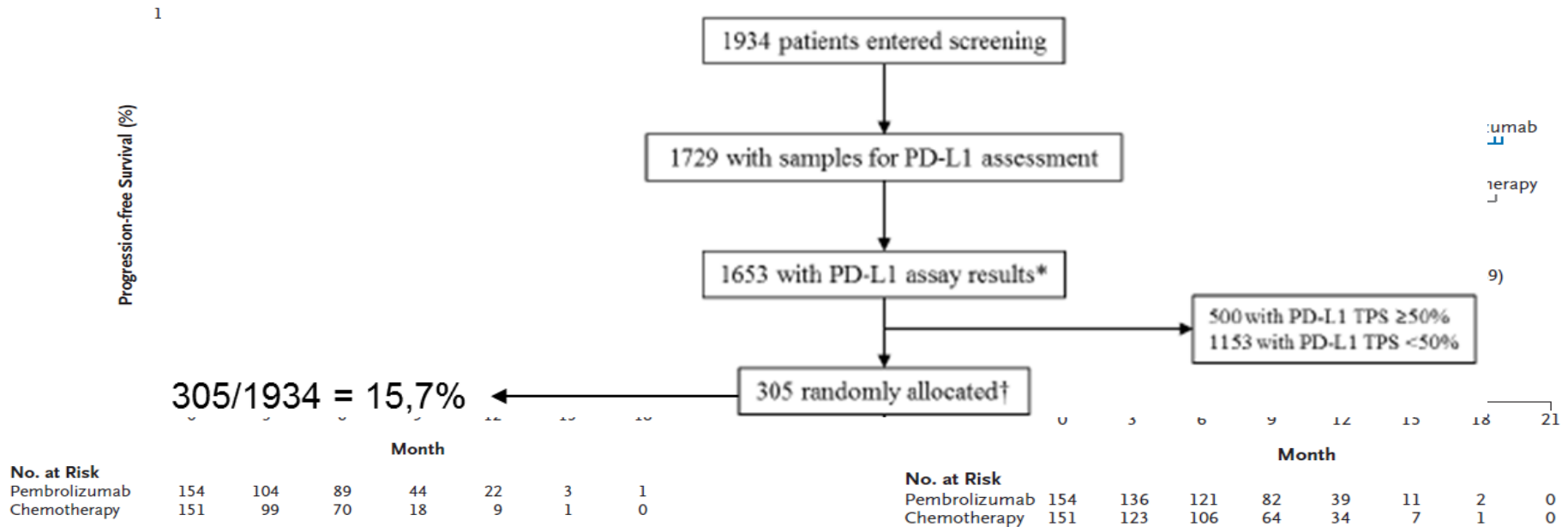


Keynote 024: Design

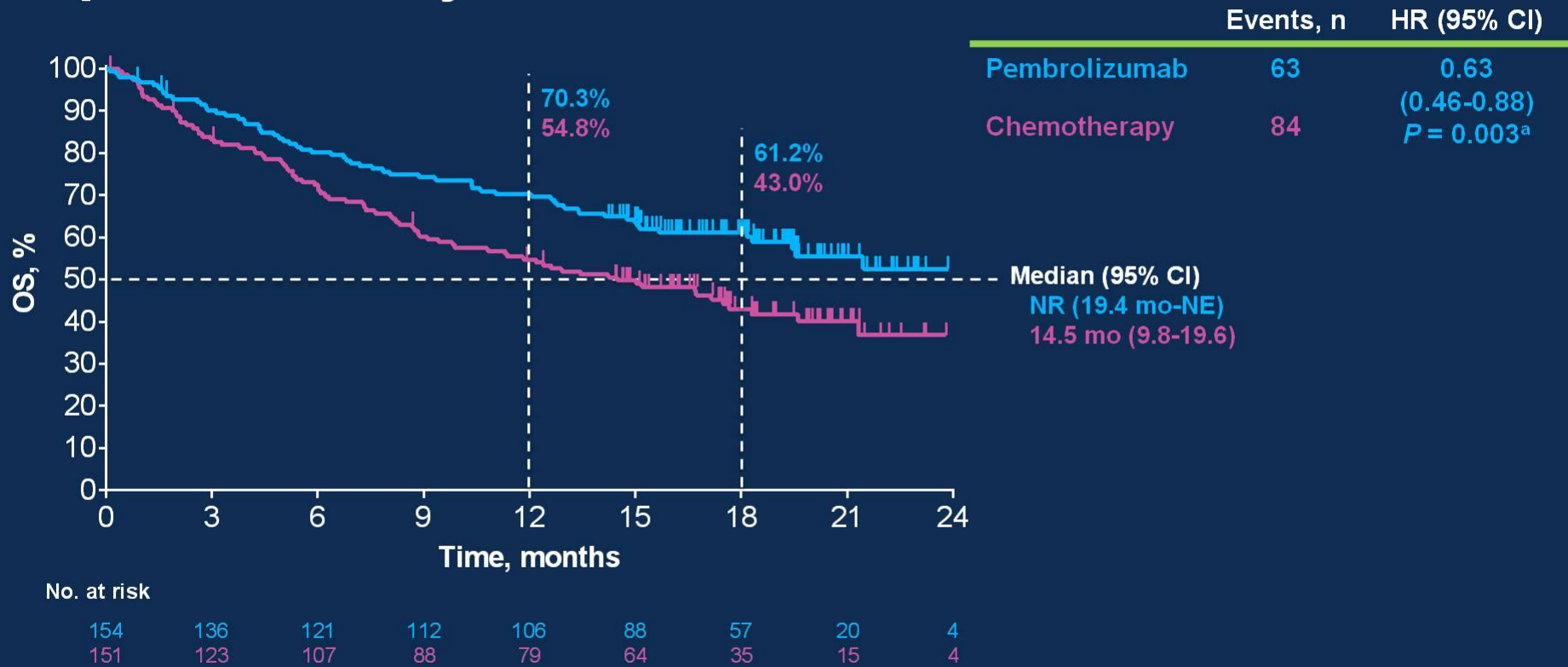


Keynote 024

Le début de la fin des doublets à base de platine

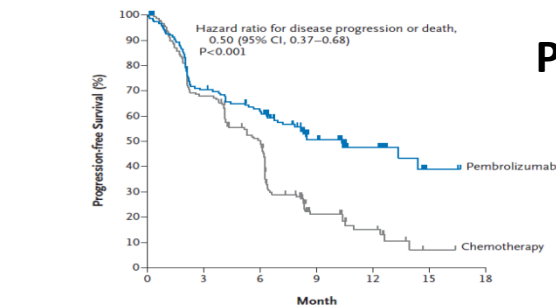


Kaplan-Meier Estimate of OS: Updated Analysis



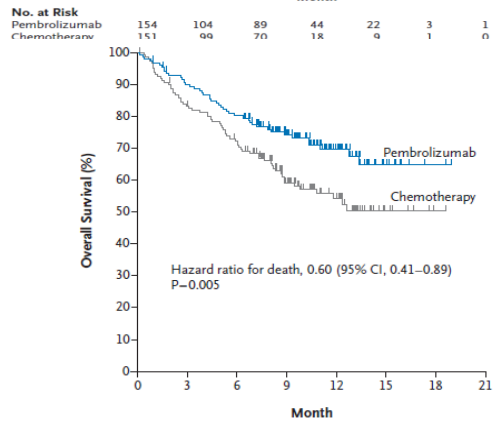
Keynote 024 vs. Checkmate 026

PD-L1 Level of Expression Does Matter: PFS and OS

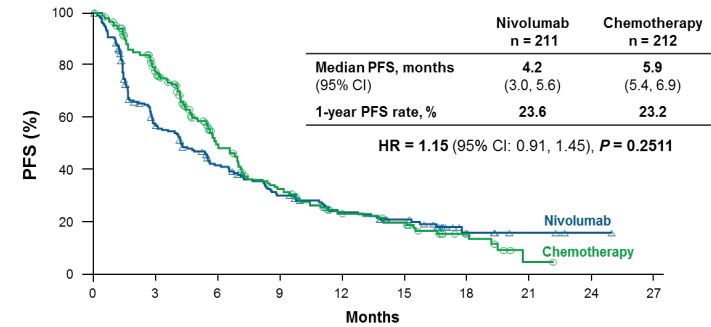


PD-L1 ≥50%

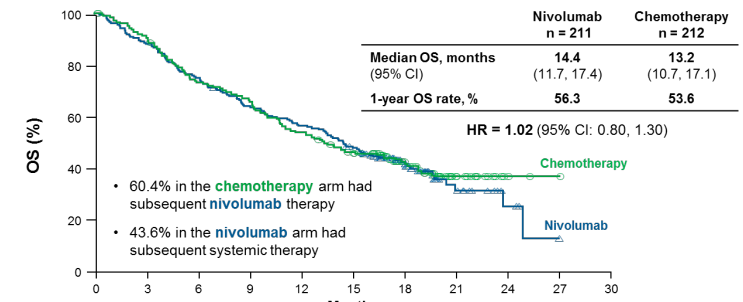
PD-L1 ≥5%



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0



No. of patients at risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	211	104	71	49	35	24	6	3	1	0
Chemotherapy	212	144	74	47	28	21	8	1	0	0

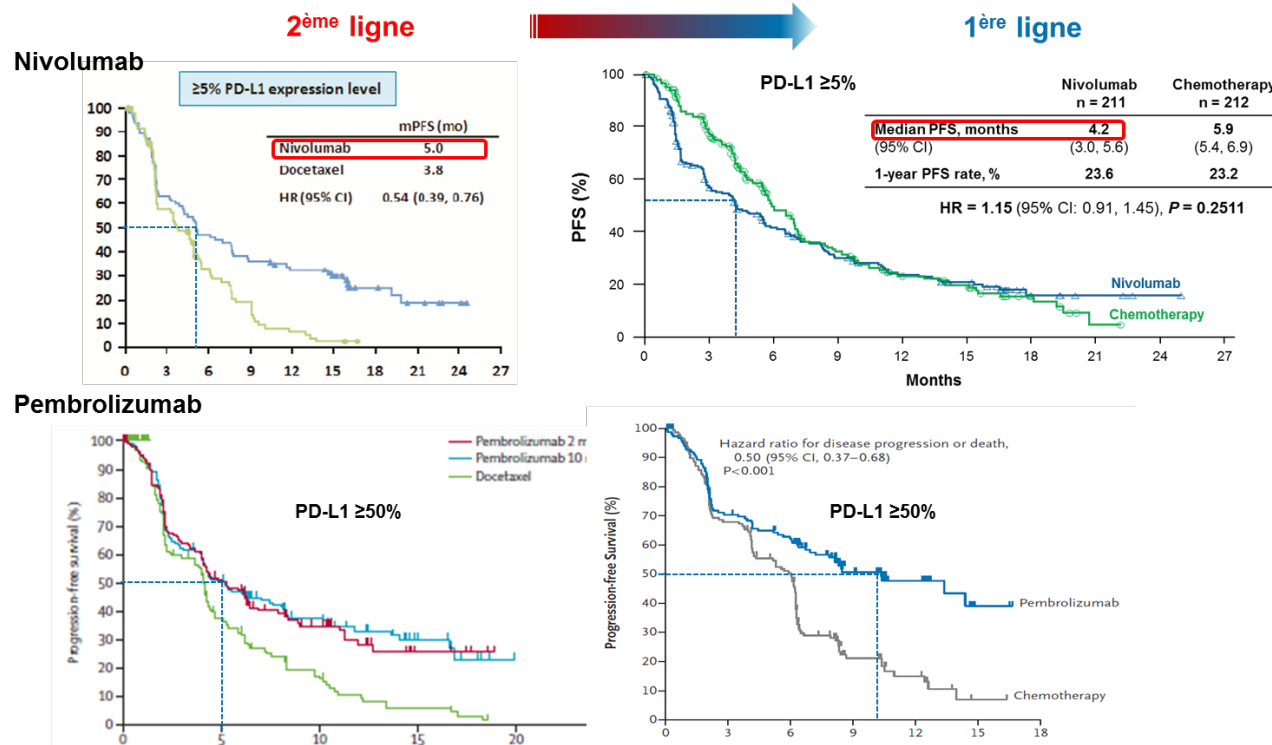


No. of patients at risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	211	186	156	133	118	98	49	14	4	0	0
Chemotherapy	212	186	153	137	112	91	50	15	3	1	0

- 60.4% in the **chemotherapy** arm had subsequent **nivolumab** therapy
- 43.6% in the **nivolumab** arm had subsequent systemic therapy

Reck, NEJM 2016; Socinski, ESMO 2016

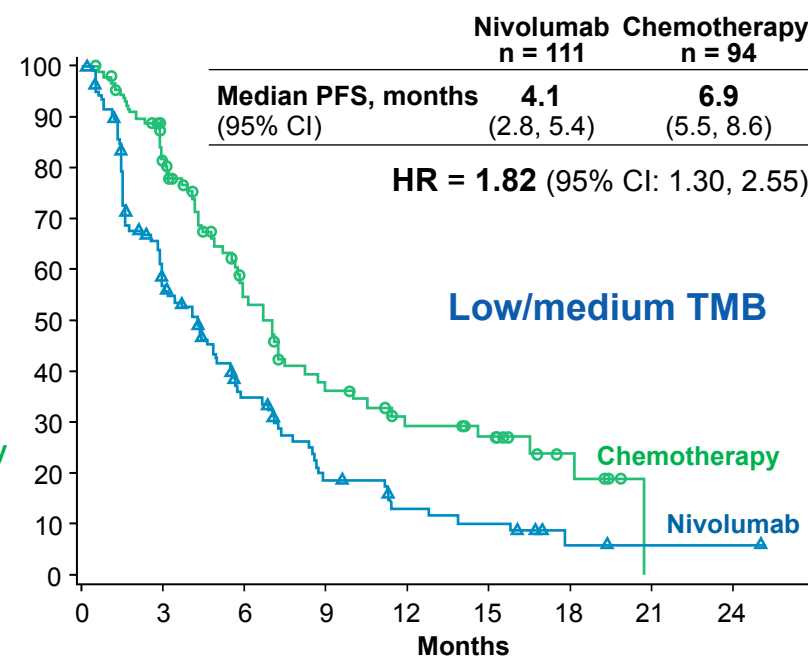
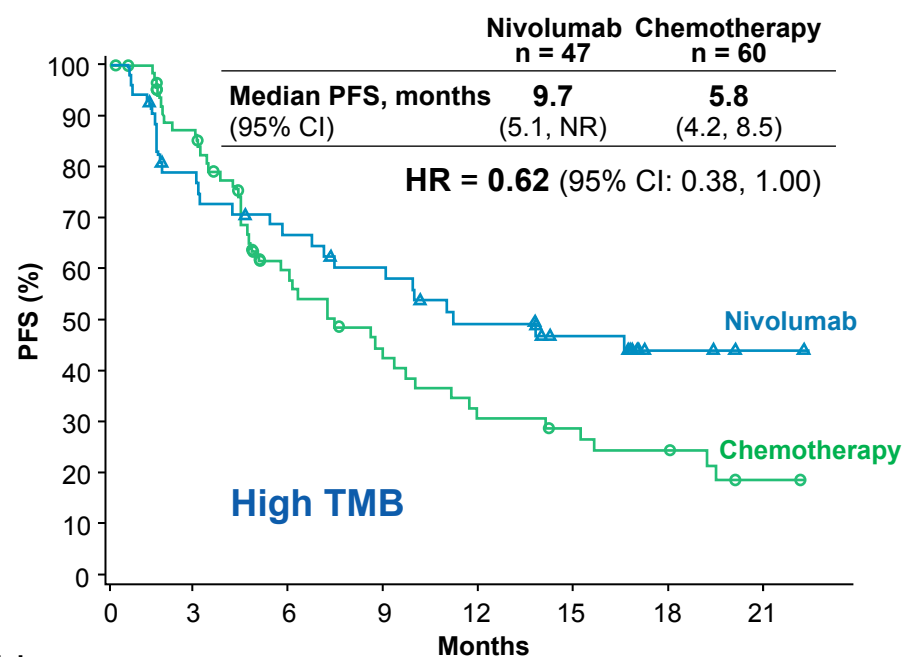
Nivolumab vs. Pembrolizumab



Borghaei, NEJM 2015; Socinski, ESMO 2016; Herbst, Lancet 2015; Reck, NEJM 2016

PFS by Tumor Mutation Burden Subgroup

CheckMate 026 TMB Analysis: Nivolumab in First-line NSCLC



No. at Risk

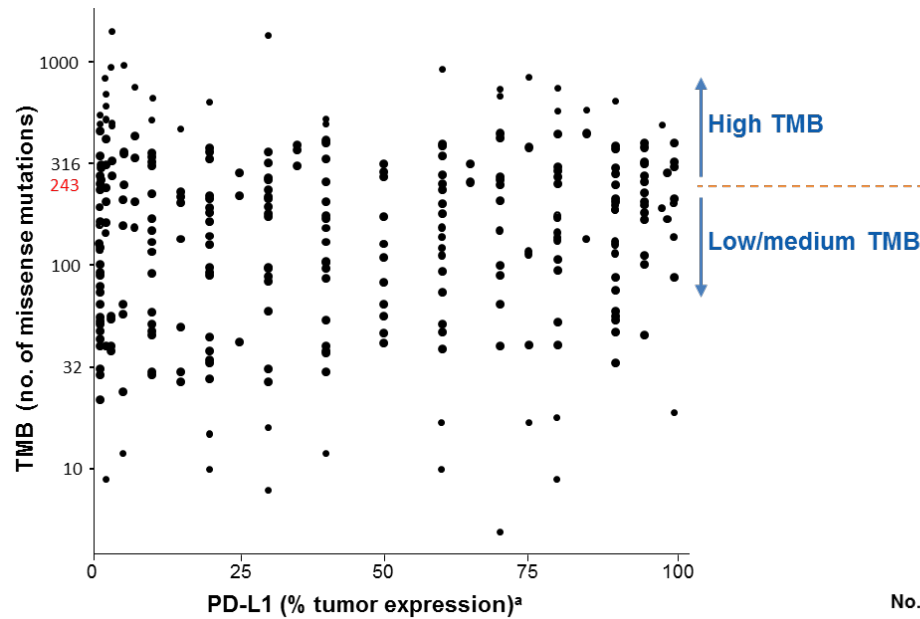
	0	3	6	9	12	15	18	21
Nivolumab	47	30	26	21	16	12	4	1
Chemotherapy	60	42	22	15	9	7	4	1

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	111	54	30	15	9	7	2	1	1
Chemotherapy	94	65	37	23	15	12	5	0	0

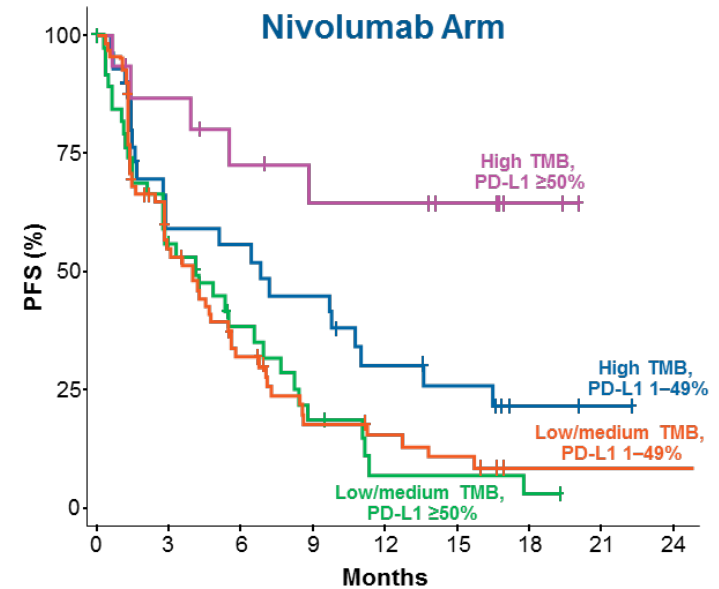
Peters S et al., AACR 2017; Carbone, NEJM 2017

Analysis of the Association Between TMB and PD-L1 Expression

CheckMate 026 TMB Analysis: Nivolumab in First-line NSCLC



No association between TMB and PD-L1 expression in patients with $\geq 1\%$ PD-L1 tumor expression



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
High TMB, PD-L1 $\geq 50\%$	16	13	10	8	8	6	2	0	0
High TMB, PD-L1 1-49%	31	17	16	13	8	6	2	1	0
Low/medium TMB, PD-L1 $\geq 50\%$	41	21	12	6	2	2	1	0	0
Low/medium TMB, PD-L1 1-49%	70	33	18	9	7	5	1	1	1

Peters S et al., AACR 2017; Carbone, NEJM 2017

Traitement de 1^{ère} ligne et de maintenance dans les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique

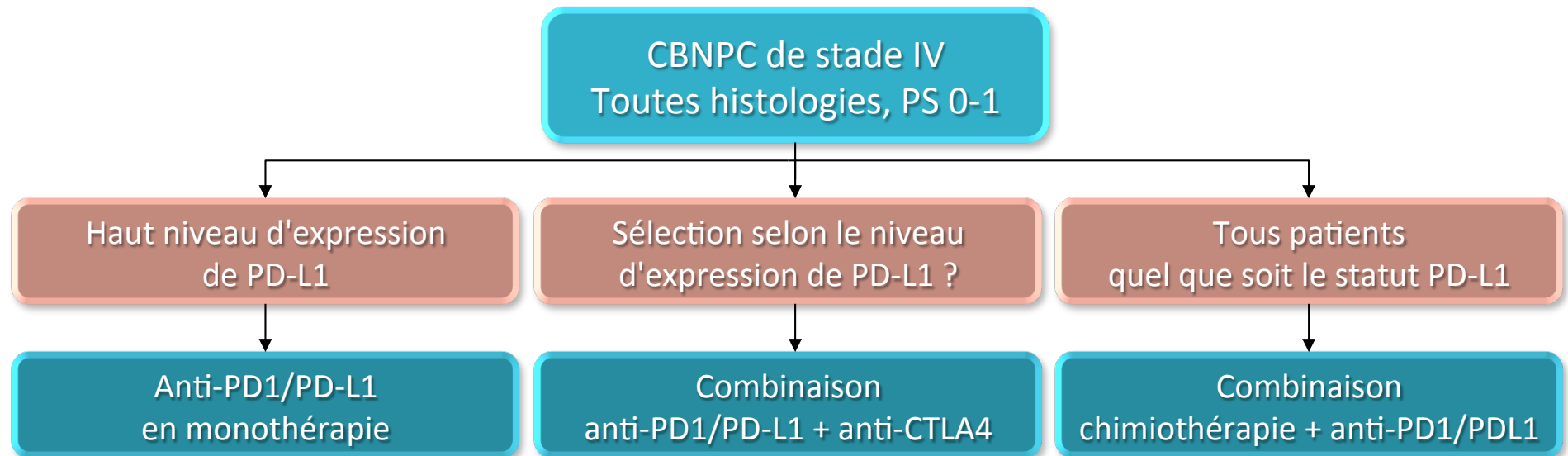
1. Les deux révolutions dans la prise en charge des CBNPC avancés
2. Le standard de traitement début 2017
3. La révolution de l'immunothérapie
 - Les acquis des phases I et du développement en 2^{ème} ligne des anti-PD-1/PD-L1
 - Anti-PD1 en monothérapie en cas d'expression élevée de PD-L1
 - Associations anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1
 - Associations chimiothérapie + anti-PD-1/PD-L1
4. Nouvel algorithme de traitement 2018 et perspectives

The Rationale for Combination Immunotherapy

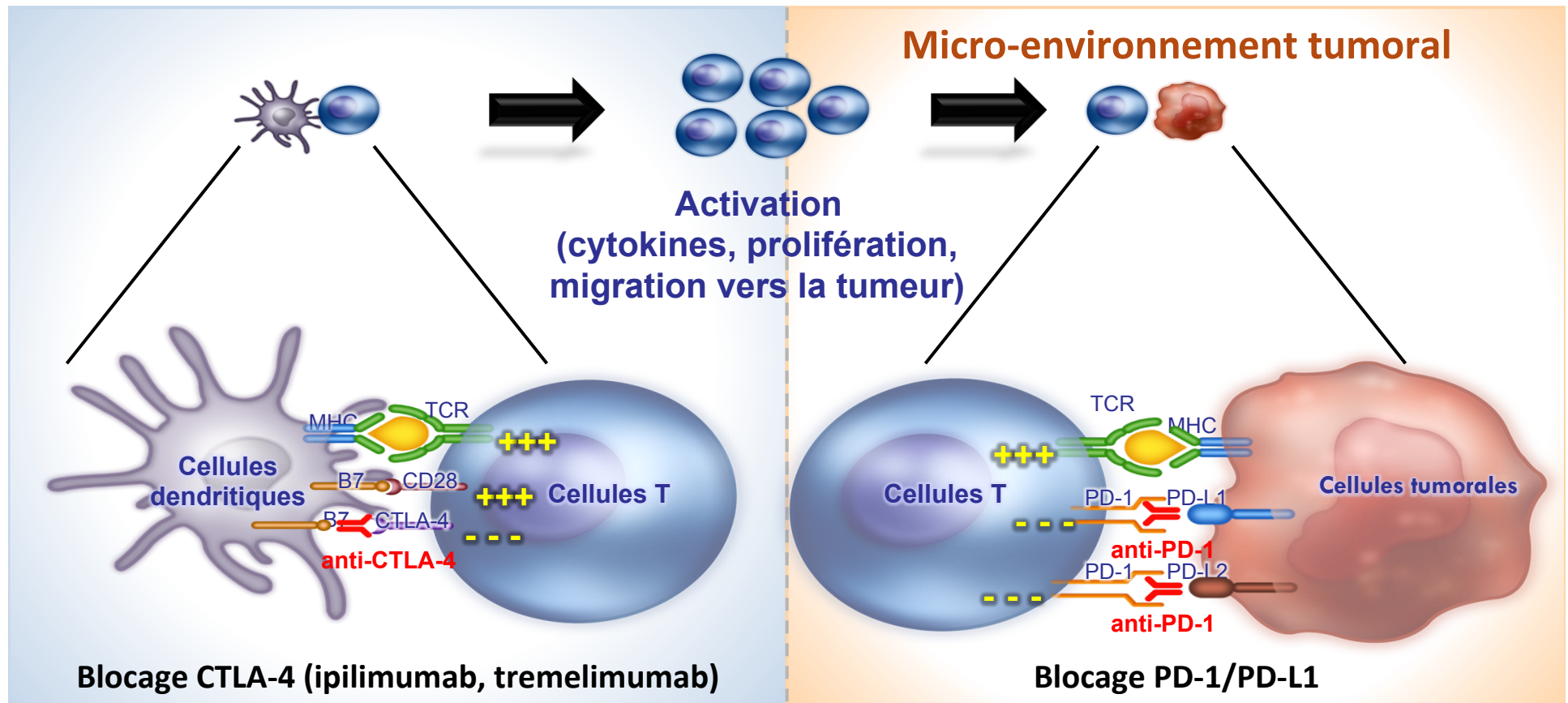
- Pros
 - Improve the number of people who benefit from single-agent immunotherapy
 - Reduce the time to response and symptom control
 - Extend the depth and duration of tumor response for individual patients
 - Achieve cures
- Challenges
 - More is not always better
 - Risk for increased toxicity
 - Modest gains in efficacy
 - Increased expense
 - Drug development is outpacing our understanding of biology and potential biomarker development
 - Where to begin: multiple agents and potential combinations?

Vers l'immunothérapie en 1^{ère} ligne des CBNPC

Les trois premières options

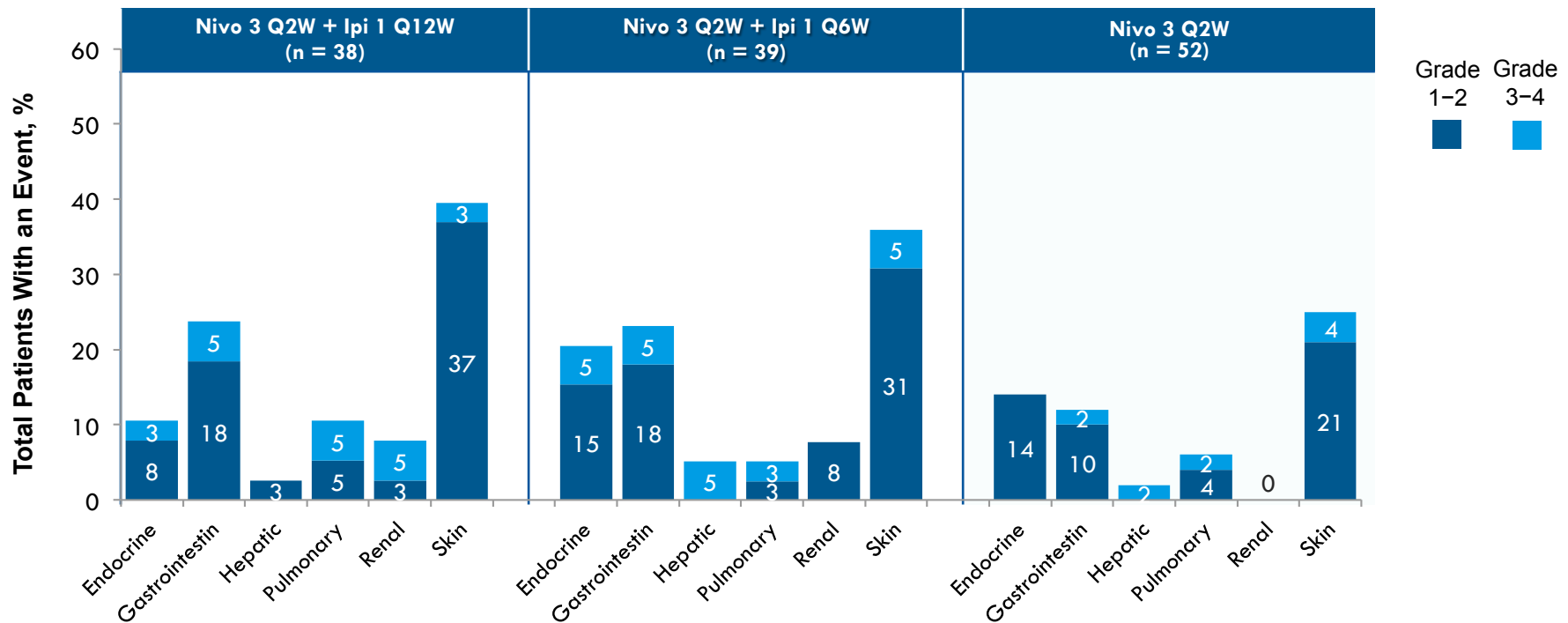


Association anti-CTLA4 – anti-PD1/PD-L1



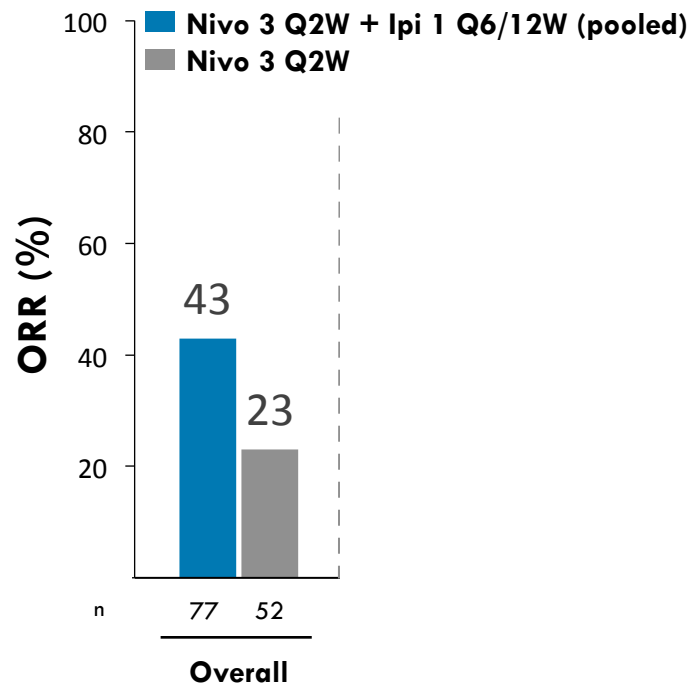
Nivolumab + Ipilimumab en 1^{ère} ligne des CBNPC

Effets indésirables liés au traitement

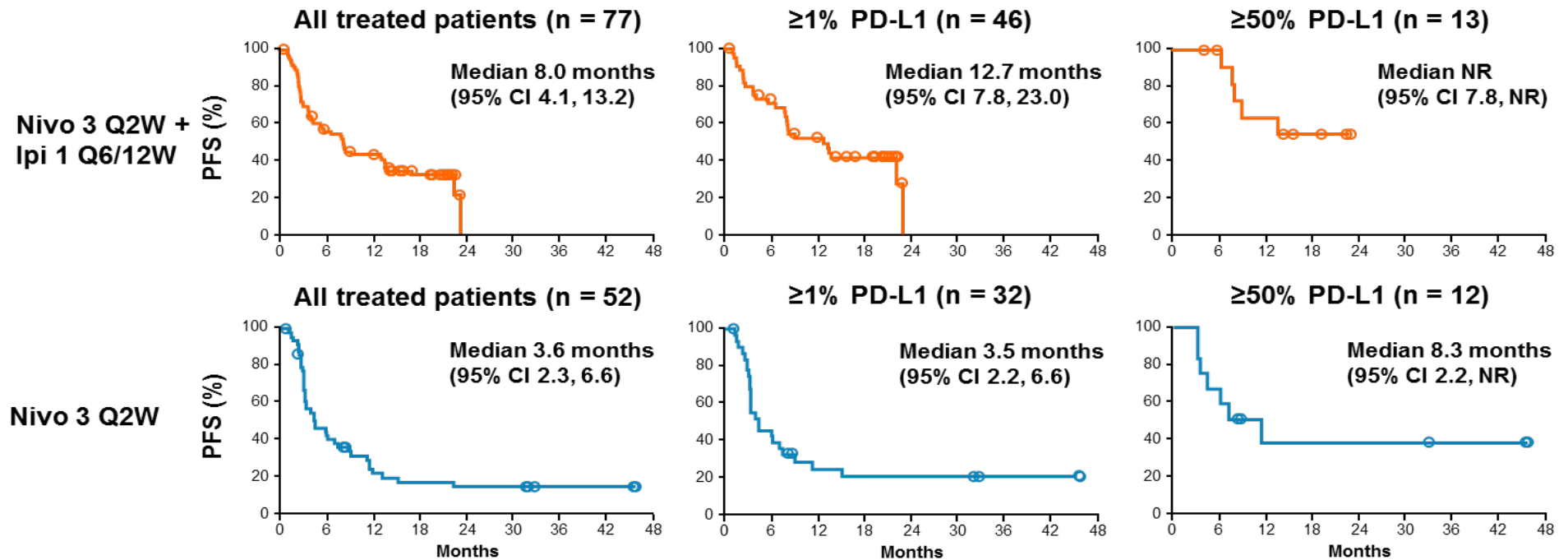


Nivolumab + Ipilimumab en 1^{ère} ligne des CBNPC

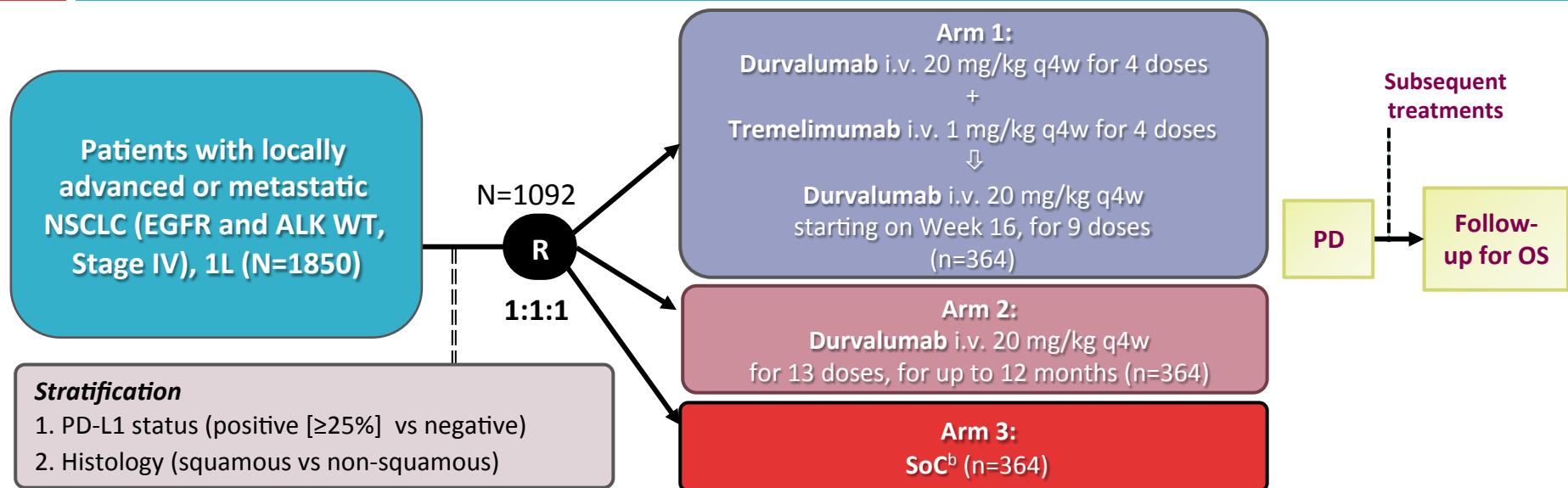
Efficacité en fonction du niveau d'expression de PD-L1



Nivolumab + Ipilimumab en 1^{ère} ligne des CBNPC SSP en fonction du niveau d'expression de PD-L1



Mystic Phase III Trial: Design



Primary endpoint (co-primary)

- PFS (RECIST 1.1) and OS for PDL1 $\geq 25\%$ durva-treme vs SoC
- OS for PDL1 $\geq 25\%$ durvalumab vs SoC

Secondary endpoints²

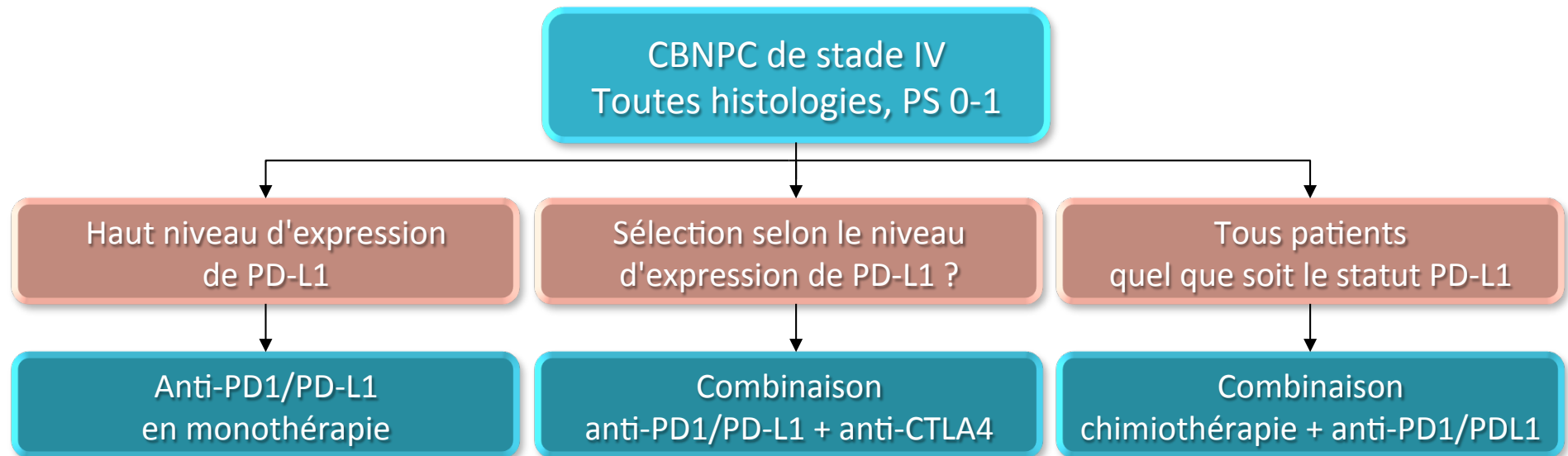
- ORR, DoR, PFS^e, OS^f
- Safety/tolerability, QoL
- PK, immunogenicity

Traitement de 1^{ère} ligne et de maintenance dans les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique

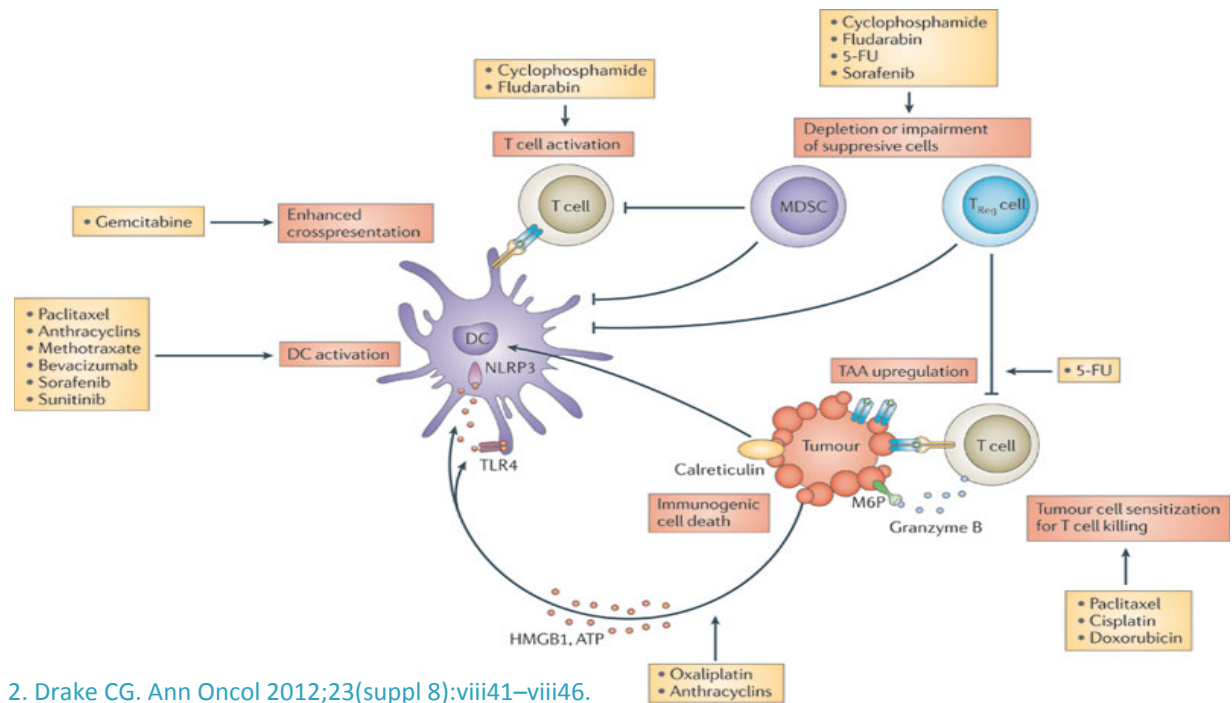
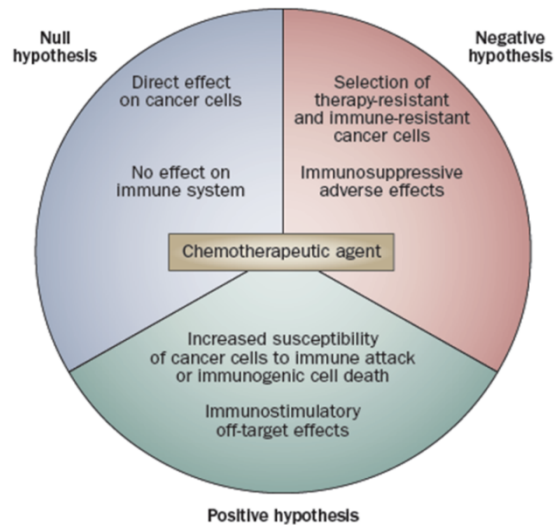
1. Les deux révolutions dans la prise en charge des CBNPC avancés
2. Le standard de traitement début 2017
3. La révolution de l'immunothérapie
 - Les acquis des phases I et du développement en 2^{ème} ligne des anti-PD-1/PD-L1
 - Anti-PD1 en monothérapie en cas d'expression élevée de PD-L1
 - Associations anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1
 - Associations chimiothérapie + anti-PD-1/PD-L1
4. Nouvel algorithme de traitement 2018 et perspectives

Vers l'immunothérapie en 1^{ère} ligne des CBNPC

Les trois premières options



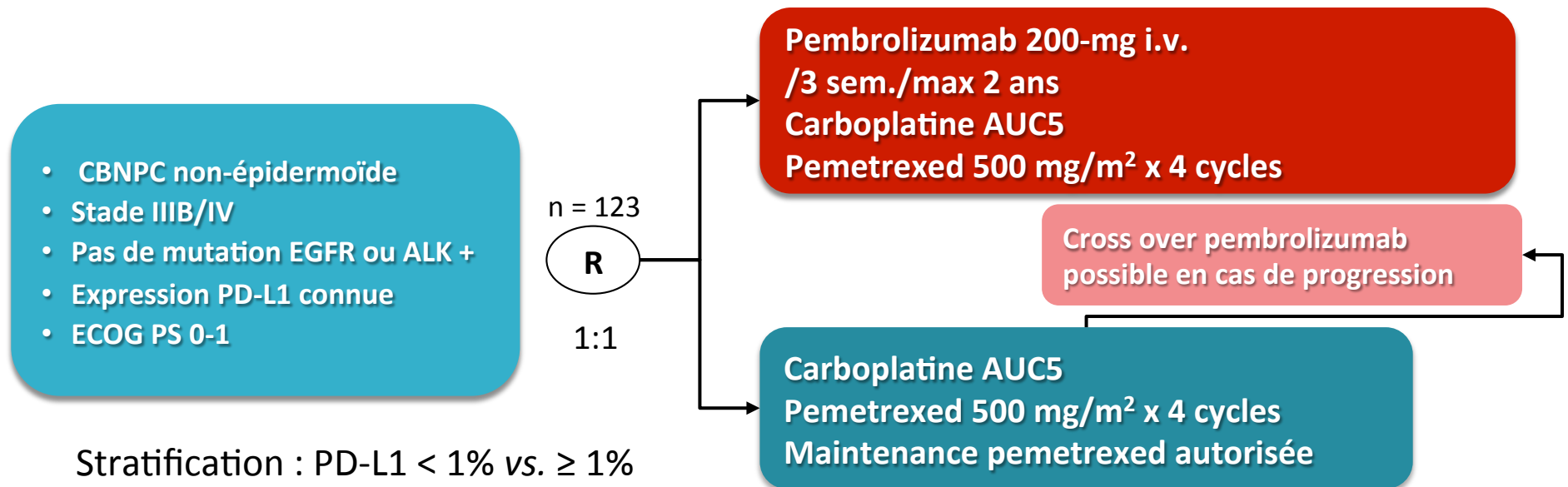
Rôle de la chimiothérapie dans la réponse immunitaire



1. Adapted from Hodge JW. Semin Oncol 2012;39:323–39.
2. Drake CG. Ann Oncol 2012;23(suppl 8):viii41–viii46.
3. Ménard C, et al. Cancer Immunol Immunother 2008;57:1579–87.
4. Hannani D, et al. Cancer J 2011;17:351–8.
5. Ribas A et al. Curr Opin Immunol. 2013;25:291–6.
6. Zitvogel, Nat Rev Clin Oncol 2011

Keynote 021 : cohort G

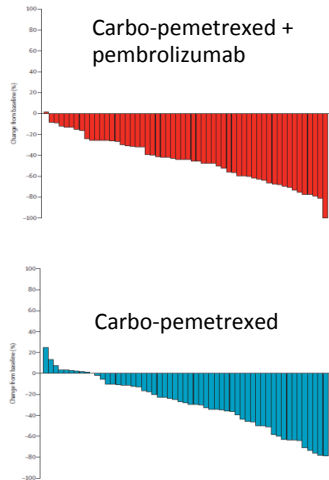
Carboplatine-pemetrexed ± pembrolizumab



- Critère principal de jugement : taux de réponses objectives
- Critères secondaires : SSP, survie, tolérance, relation PD-L1 - efficacité

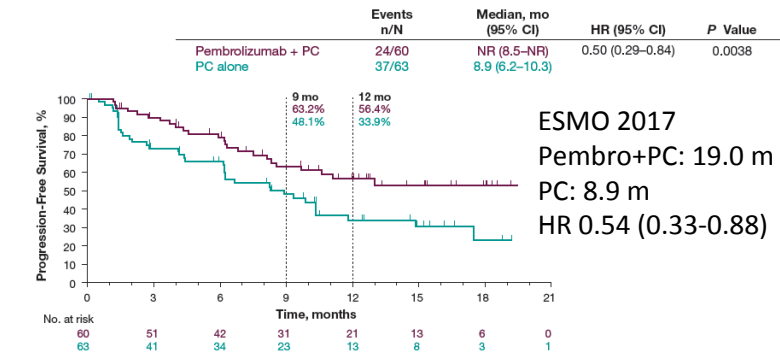
Keynote 021 : cohort G

Carboplatine-pemetrexed ± pembrolizumab

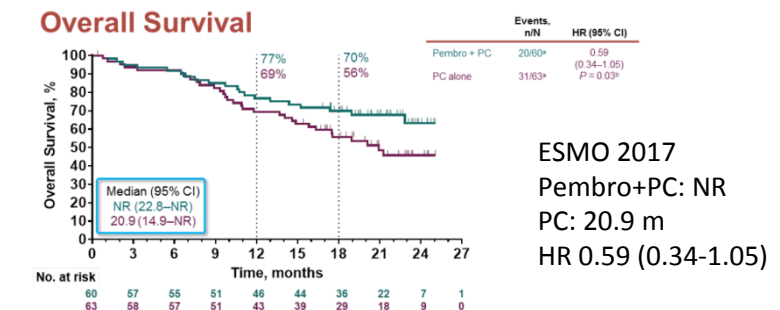


	Carbo-pem-pembro	Carbo-pem	
N	60	63	
ORR	55%	29%	p=0.016
PD-L1<1%	57%	13%	
PD-L1≥1%	54%	38%	
PD-L1 1-49%	26%	39%	
PD-L1≥50%	80%	35%	
PFS, months	13	8.9	HR 0.53 (0.31-0.91), p=0.0102
1 year OS	75%	72%	

Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of PFS (RECIST Version 1.1 by Blinded, Independent Central Review)



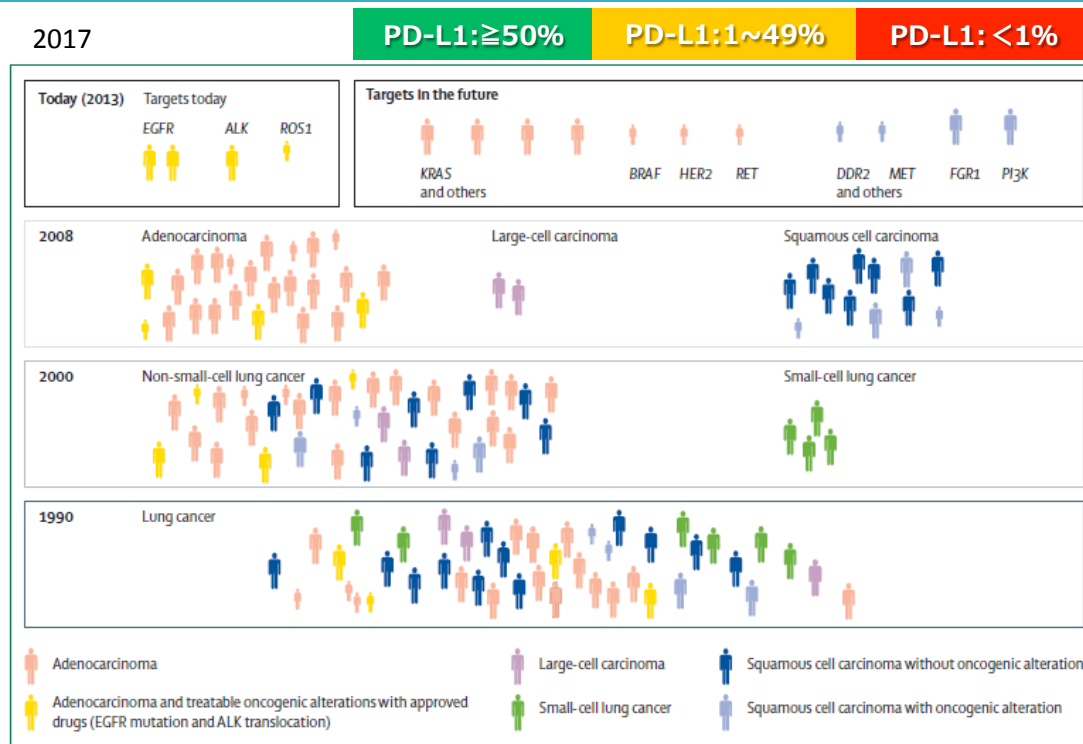
NR, not reached.



Traitement de 1^{ère} ligne et de maintenance dans les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique

1. Les deux révolutions dans la prise en charge des CBNPC avancés
2. Le standard de traitement début 2017
3. La révolution de l'immunothérapie
 - Les acquis des phases I et du développement en 2^{ème} ligne des anti-PD-1/PD-L1
 - Anti-PD1 en monothérapie en cas d'expression élevée de PD-L1
 - Associations anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1
 - Associations chimiothérapie + anti-PD-1/PD-L1
- 4. Nouvel algorithme de traitement 2018 et perspectives**

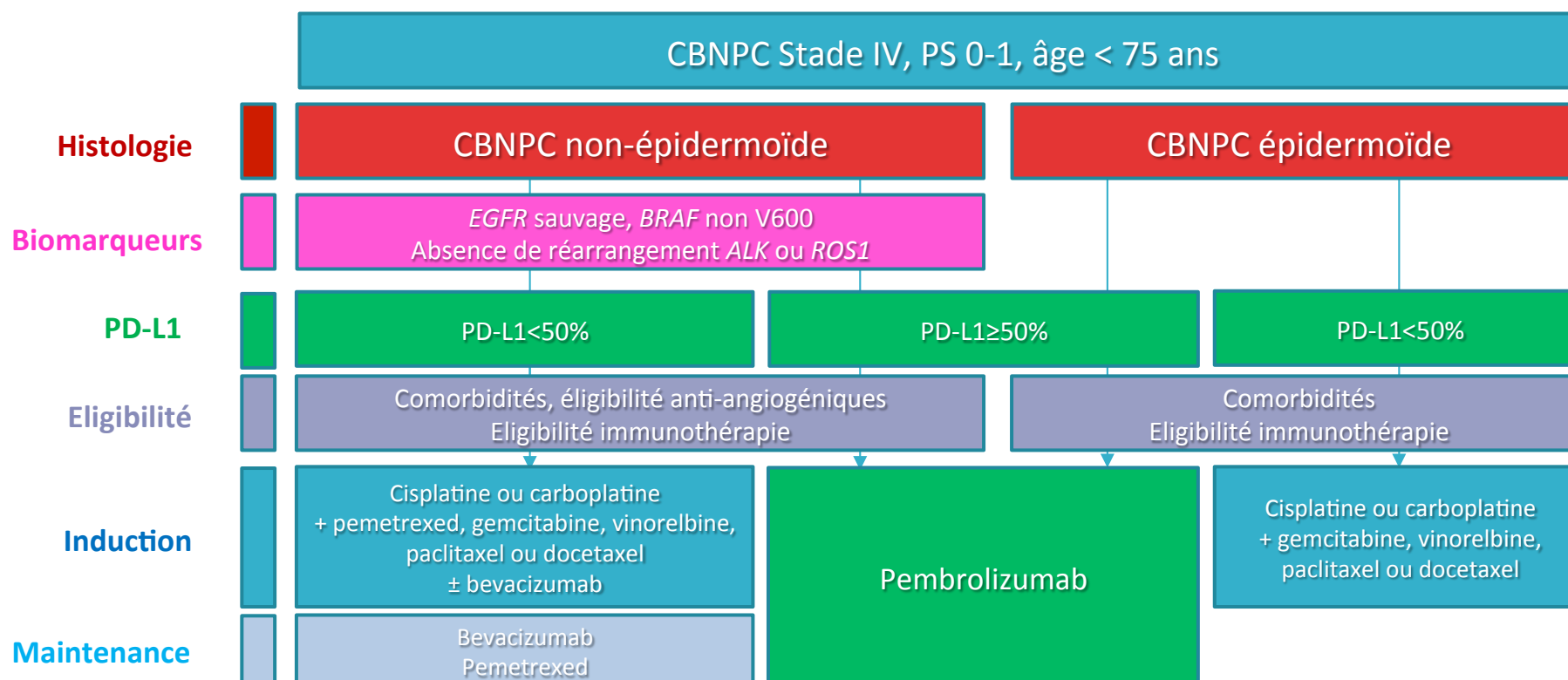
L'évolution de la prise en charge des CBNPC avancés



Adapté d'après Reck M, Lancet 2013

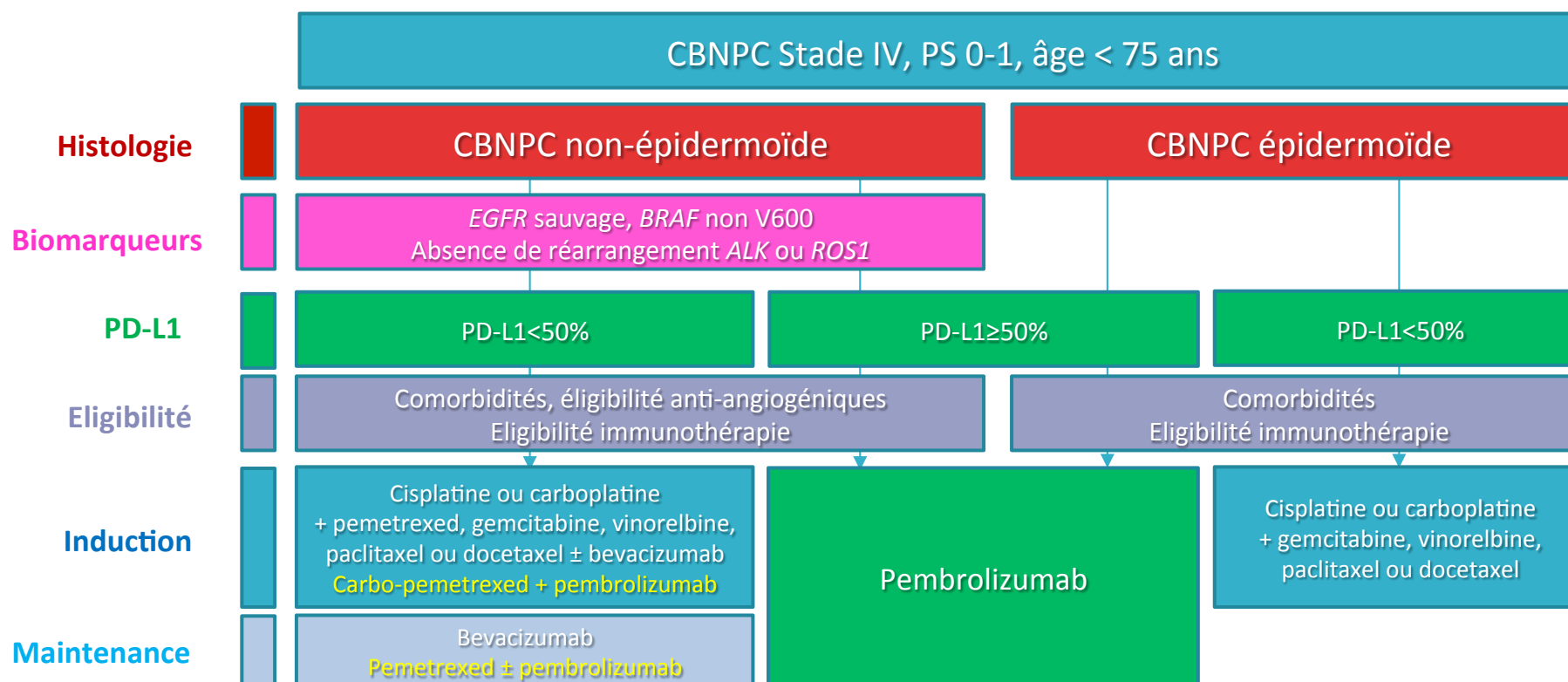
CBNPC avancés hors addiction oncogénique

Algorithme fin 2017



CBNPC avancés hors addiction oncogénique

Algorithme fin 2017 aux Etats-Unis



Next Steps of Immuno-Oncology in NSCLC

ARCTIC

CheckMate 017
CheckMate 057
KEYNOTE-010
POPLAR
OAK
Javelin 200

KEYNOTE-024
CheckMate 026
KEYNOTE 189, 042, 407
IMpower 150, 130, 131,
132,110, 111
Checkmate 227
MYSTIC
NEPTUNE
Javelin 100

BR31
KEYNOTE-091
ANVIL
PACIFIC
IMpower010

3rd line

2nd line

1st line

Adjuvant

- Many ongoing trials are combination studies
- Many have completed accrual