



L'immunothérapie de première ligne pour les CBNPC de stades avancés (sans addiction oncogénique)

Cours du GOLF 2018

Paris, le 10 Octobre 2018

Pr Arnaud Scherpereel

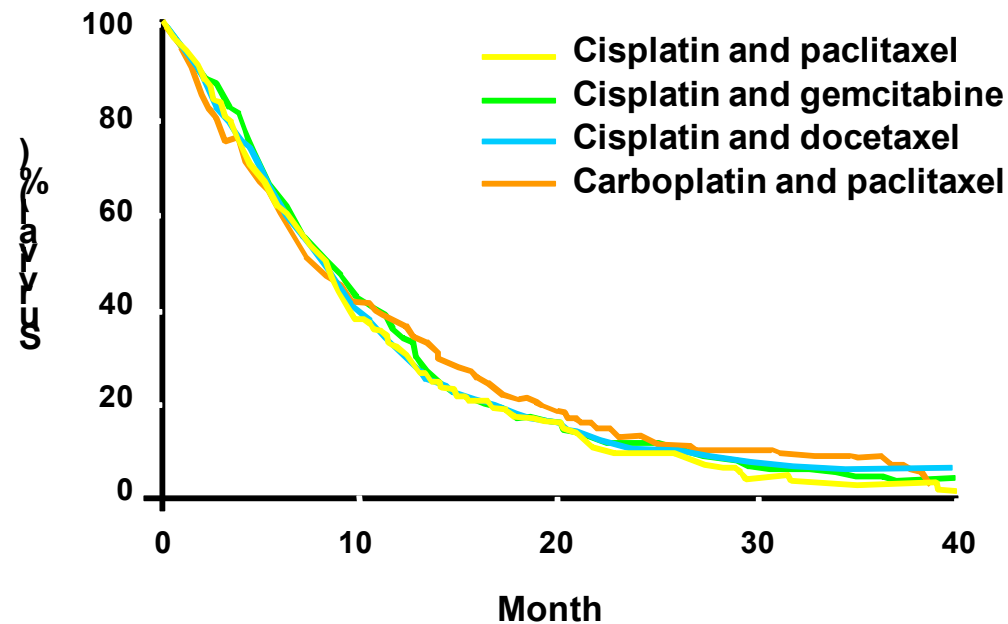
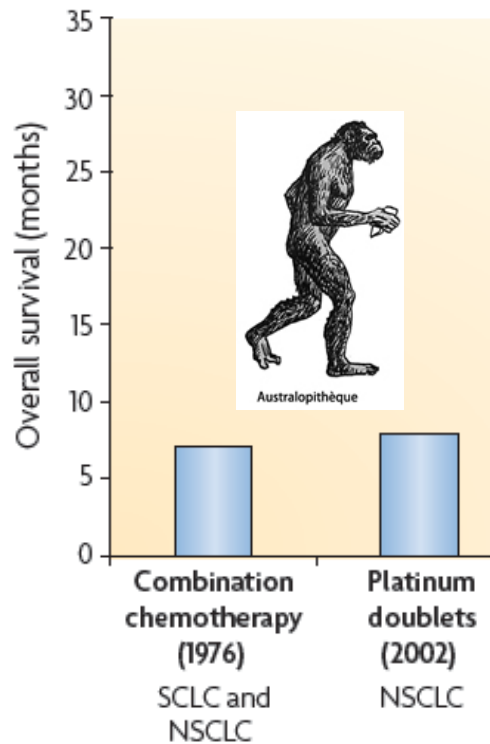
Pneumologie et Oncologie Thoracique – CHU de Lille

Conflits d'intérêt potentiels AS

- *Boards d'experts (ponctuels) :*
BMS, MSD, Lilly, AstraZeneca/MedImmune, Roche, Boehringer-Ingelheim
- *Investigateur (principal ou non) dans des essais cliniques :*
BMS, MSD, AZ/MedImmune, Roche, Novartis, Regeneron, Celgène, Lilly, Boehringer-Ingelheim ...
- *Research grants dans notre service ou labo de recherche :*
Pfizer, Sandoz

Le traitement des CBNPC avancés et la théorie de l'évolution...

Peu de progrès dans le traitement du CBNPC métastatique...

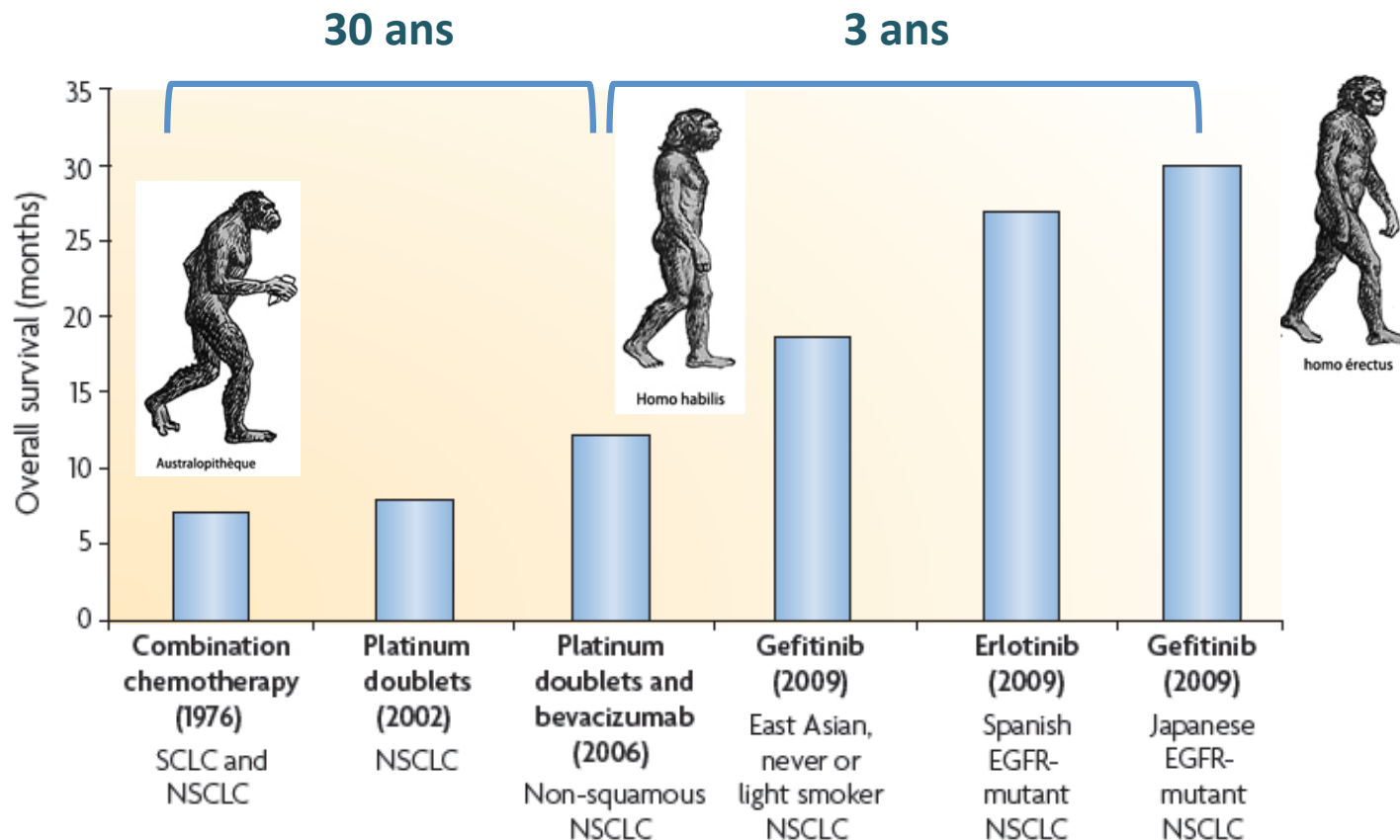


Schiller et al. N Engl J Med 2002

Pao et al. Nat Rev Cancer 2010

Le traitement des CBNPC avancés et la théorie de l'évolution...

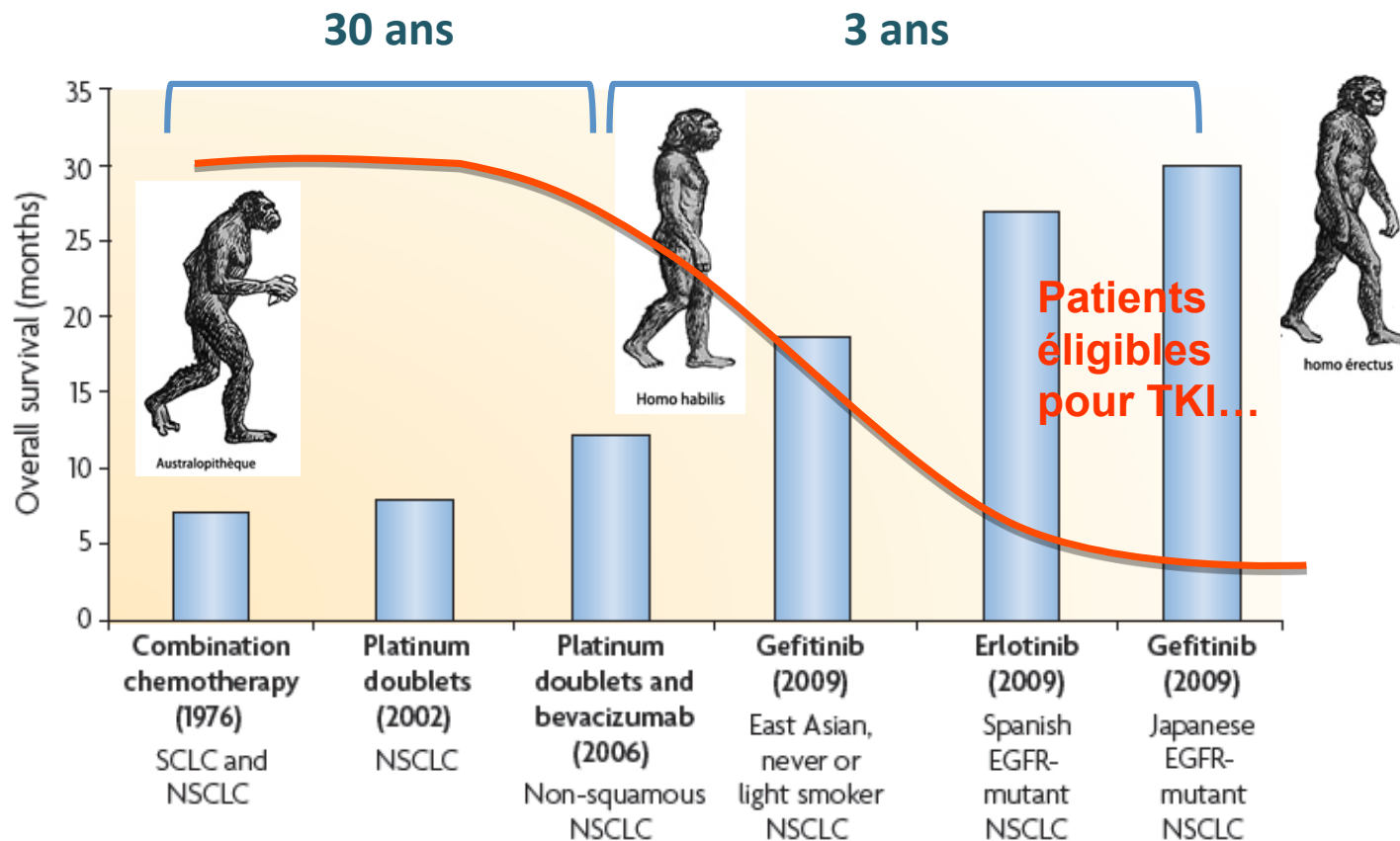
De vrais progrès dans le traitement du CBNPC métastatique !



Adapté de Pao et al. Nat Rev Cancer 2010

Le traitement des CBNPC avancés et la théorie de l'évolution...

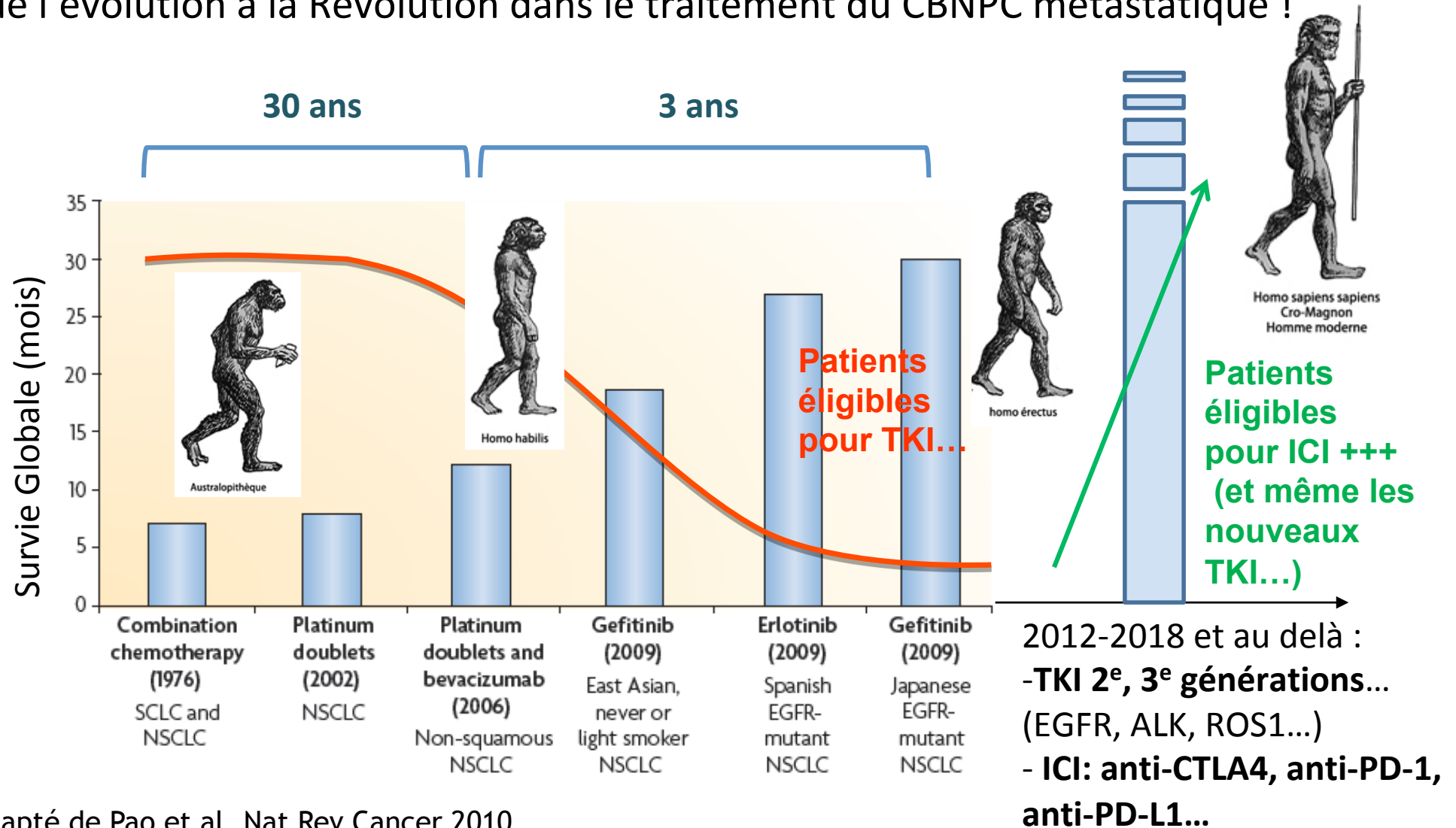
Des progrès dans le traitement du CBNPC métastatique... Mais pas pour tous !



Adapté de Pao et al. Nat Rev Cancer 2010

Le traitement des CBNPC avancés et la théorie de l'évolution...

de l'évolution à la Révolution dans le traitement du CBNPC métastatique !



Quelles pistes de développement pour l'immunothérapie (ICI) en 1^{ère} ligne dans les CBNPC « avancés » ?

1. Sélection des patients :

- *Soit à forte probabilité de réponse : $\geq 50\%$ PD-L1 tumoral*
-> comparaison anti-PD-1 vs doublet de chimiothérapie à base de platine
- *Soit par histologie : épidermoïde vs non-épidermoïde*
-> anti-PD-1 ou anti-PD-L1 + doublet chimio vs chimio (+ placebo)

2. Combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA-4 vs chimio seule ou vs chimio + anti-PD-1 ; *place de la TMB ?*

3. Association doublet chimio + anti-VEGF (Beva) et/ou anti-PD-L1 vs chimio seule



NB: pour des raisons de temps, le rationnel de l'IO dans le CBNPC ne sera pas abordé (questions bienvenues après!), ni les essais de phase précoce (I/II) -> essais cliniques de phase III randomisés surtout présentés ici.

Quelles pistes de développement pour l'immunothérapie (ICI) en 1^{ère} ligne dans les CBNPC « avancés » ?

1. Sélection des patients :

– ***Soit à forte probabilité de réponse :***

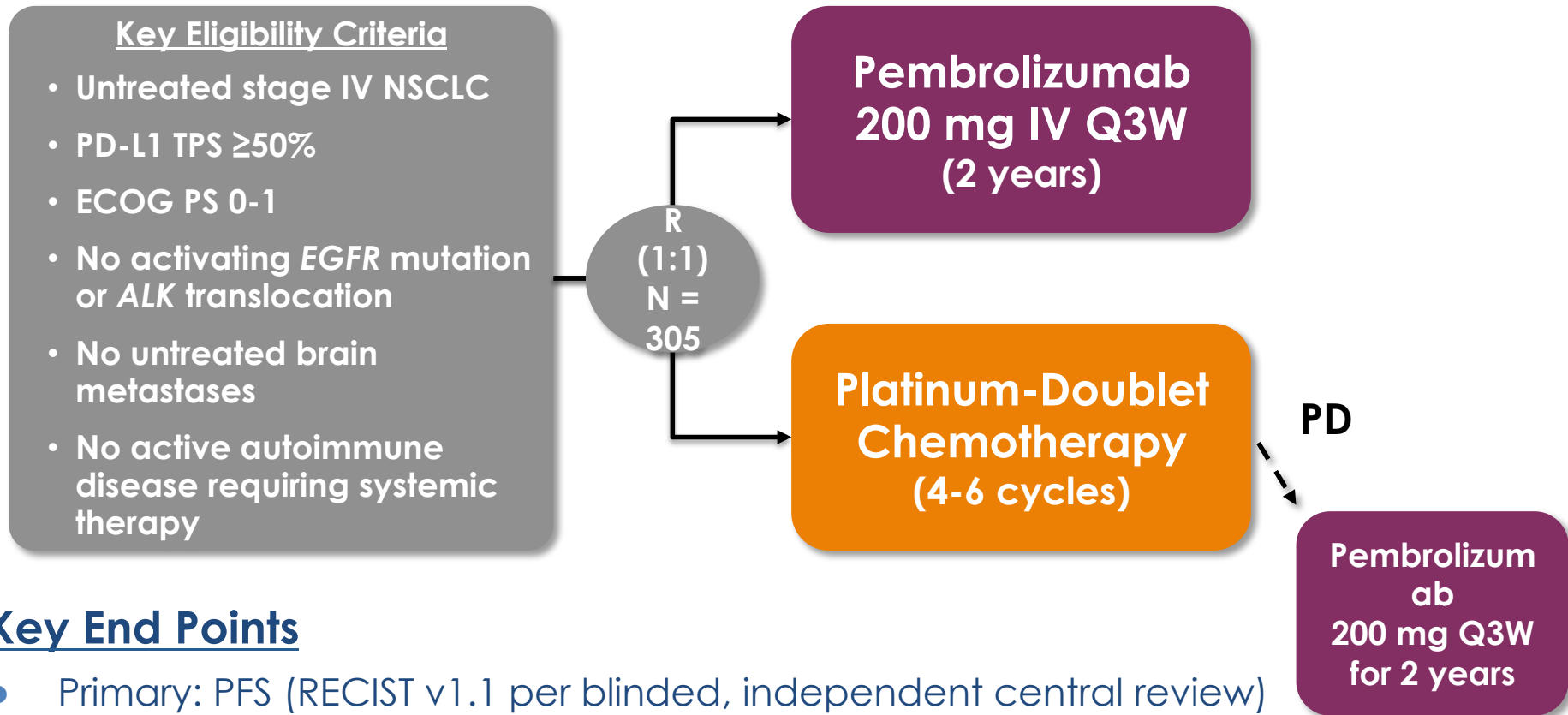
≥50% PD-L1 tumoral

-> comparaison anti-PD-1

(Pembrolizumab...) vs un doublet de chimiothérapie à base de platine

KEYNOTE-024 : phase III Study Design (NCT02142738)

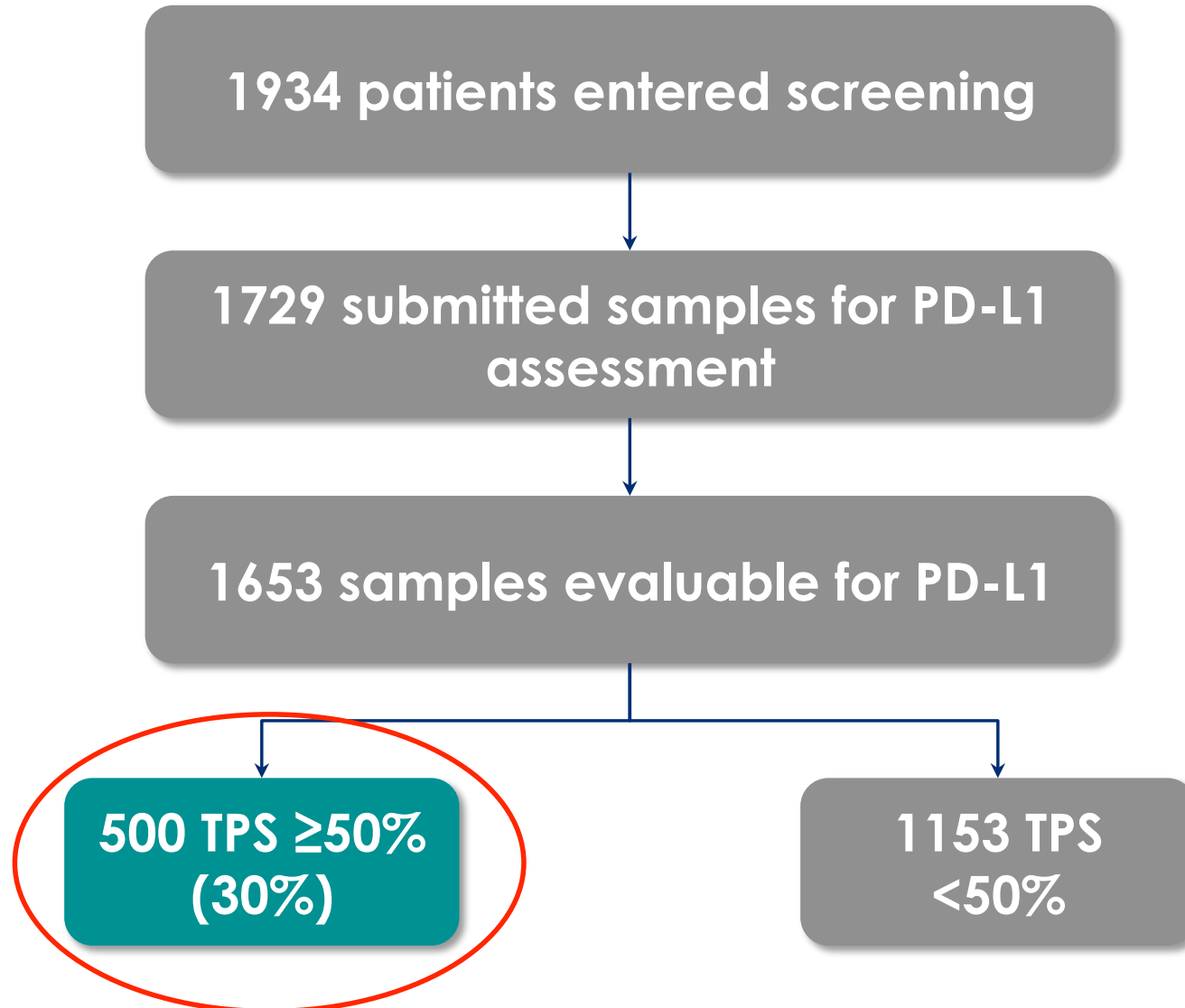
Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy as 1st line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$



Key End Points

- Primary: PFS (RECIST v1.1 per blinded, independent central review)
- Secondary: OS, ORR, safety
- Exploratory: DOR

Essai KEYNOTE-024 : Pembrolizumab vs chimiothérapie en 1^{ère} ligne

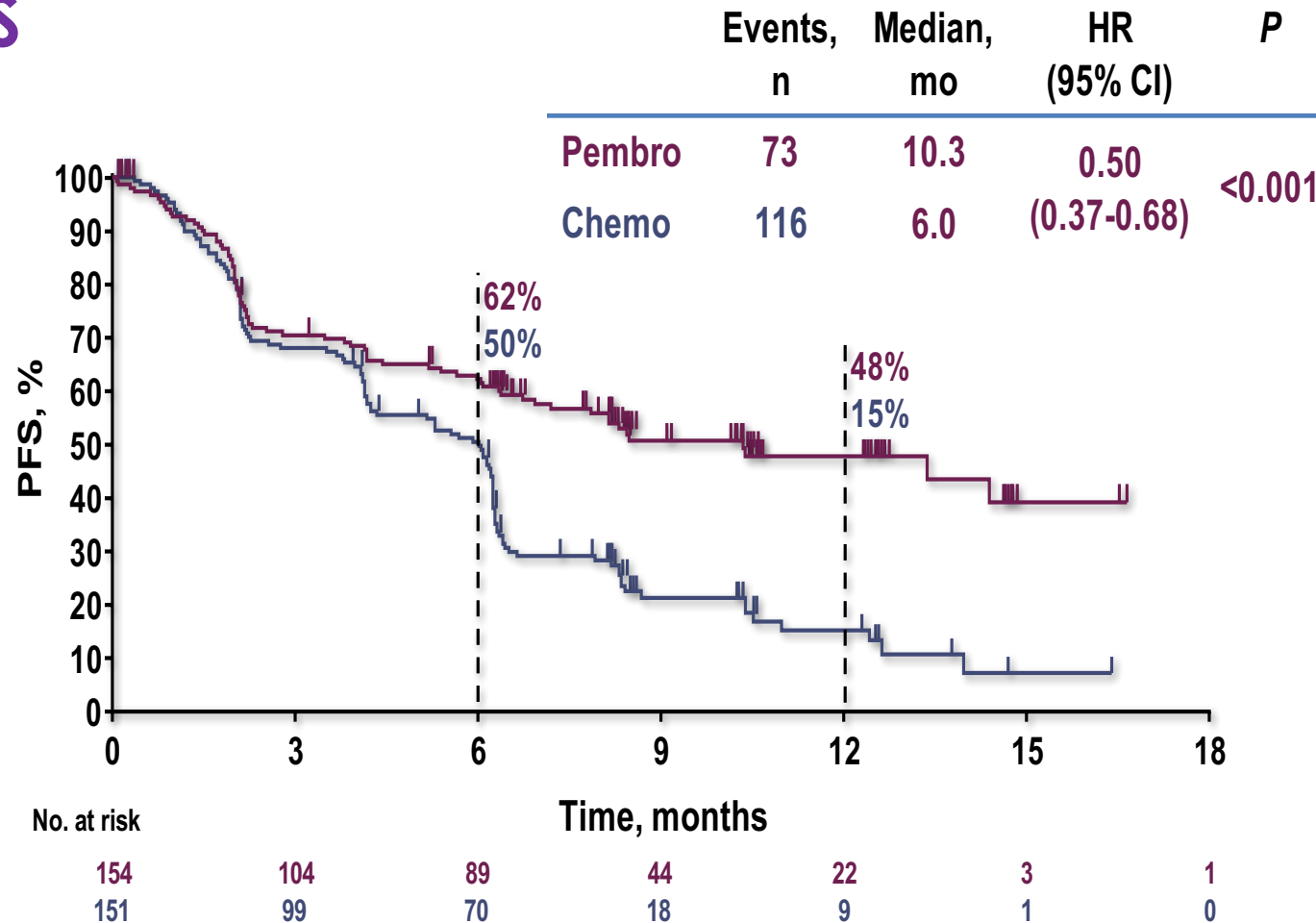


Caractéristiques des patients (n=355) inclus dans l'étude de phase III KEYNOTE 24

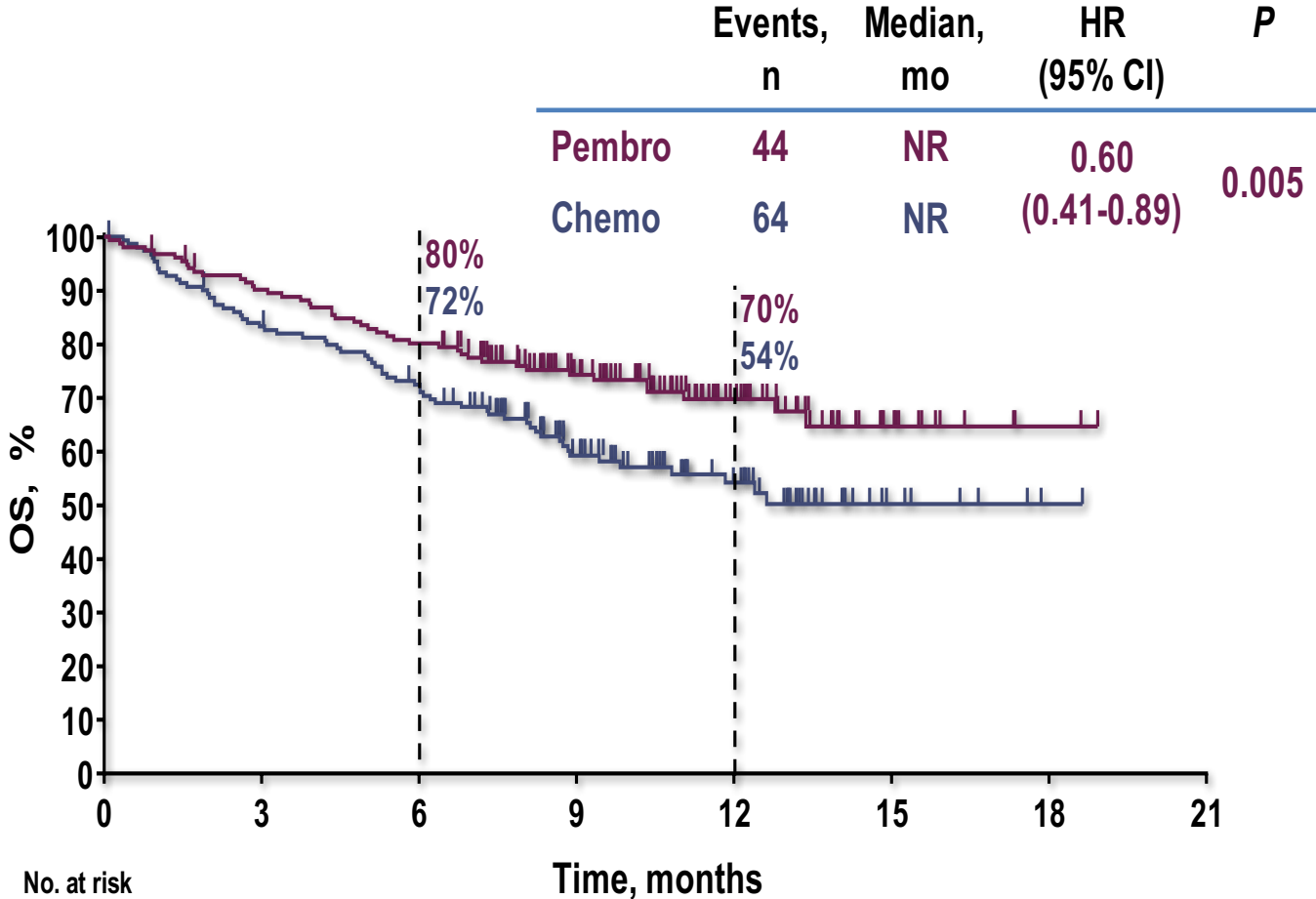
Caractéristiques	Groupe Pembrolizumab (n = 154)	Groupe Chimiothérapie (n = 151)
Age - yr		
Median	64.5	66.0
Range	33-90	38-85
Male sex - no. (%)	92 (59.7)	95 (62.9)
Region of enrollment - no. (%)		
East Asia	21 (13.6)	19 (12.6)
Non-East Asia	133 (86.4)	132 (87.4)
ECOG performance-status score - no. (%) [†]		
0	54 (35.1)	53 (35.1)
1	99 (64.3)	98 (64.9)
Smoking status - no. (%)		
Current	34 (22.1)	31 (20.5)
Former	115 (74.7)	101 (66.9)
Never	5 (3.2)	19 (12.6)
Histology - no. (%)		
Squamous	29 (18.8)	27 (17.9)
Nonsquamous	125 (81.2)	124 (82.1)
Brain metastases - no. (%)	18 (11.7)	10 (6.6)
Brain metastases - no. (%)	18 (11.7)	10 (6.6)
Previous systemic adjuvant therapy - no. (%)	6 (3.9)	3 (2.0)

Survie sans progression des patients inclus dans l'essai de phase III KEYNOTE 24

PFS



Survie Globale des patients inclus dans l'essai de phase III KEYNOTE 24



No. at risk
 154
 151

DMC recommended stopping the trial because of superior efficacy observed with pembrolizumab

2
 1 0
 0

Data cut-off: May 9, 2016.

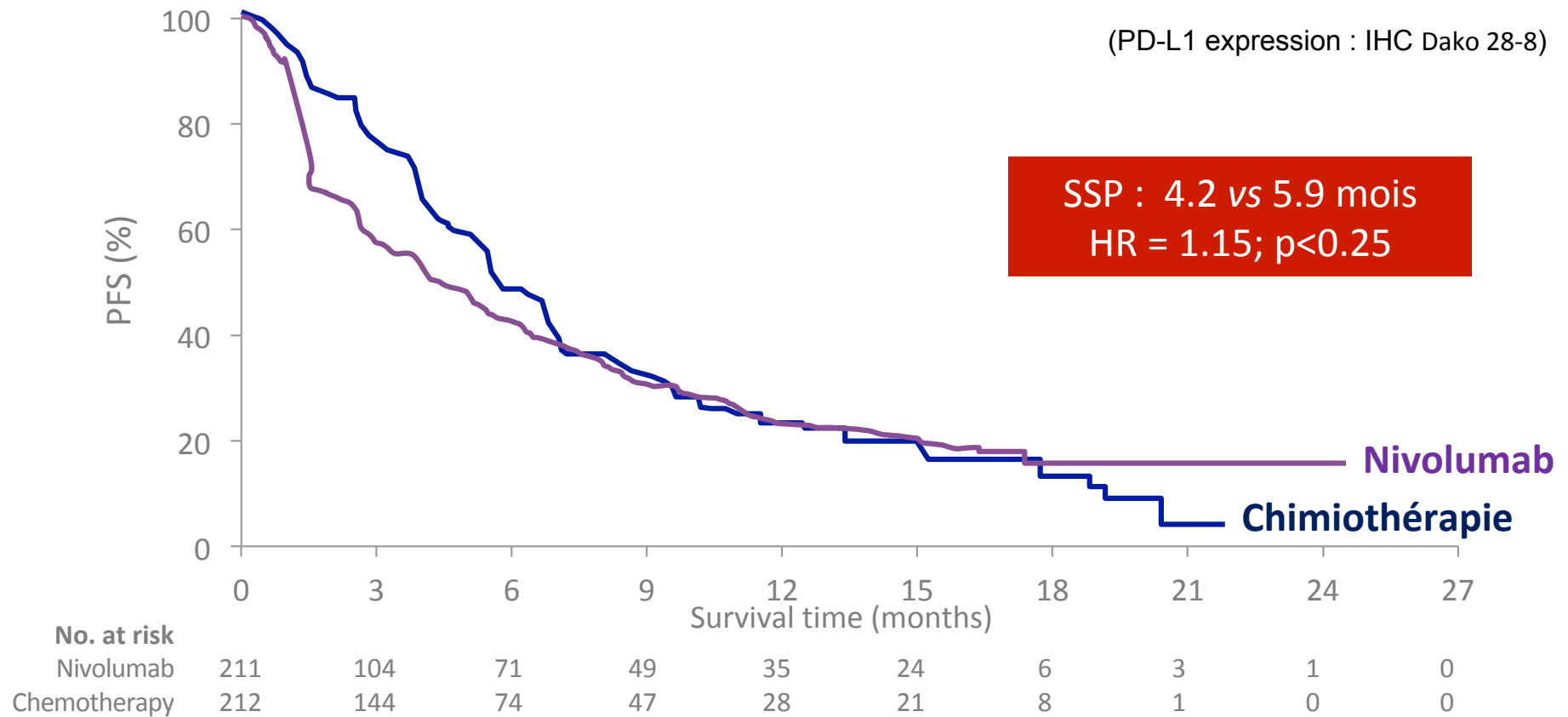
Analyse de la réponse des patients inclus dans l'étude de phase III KEYNOTE 24

Variable	Pembrolizumab Group (n = 154)	Chemotherapy Group (n = 151)
Objective response (%)		
Nombre de patients	69	42
% (95% CI)	44,8 (36,8-53,0)	27,8 (20,8-35,7)
Time to response (mois)		
Médiane	2,2	2,2
Range	1,4-8,2	1,8-12,2
Duration of response (mois)		
Médiane	NR	6,3
Range	1,9+ - 14,5+	2,1+ - 12,6+

La Monothérapie par anti-PD-1 :
un concept pouvant être étendu
aux CBNPC avancés PD-L1<50% ?

Nivolumab vs chimio en 1ère ligne - PDL1 ≥ 1%

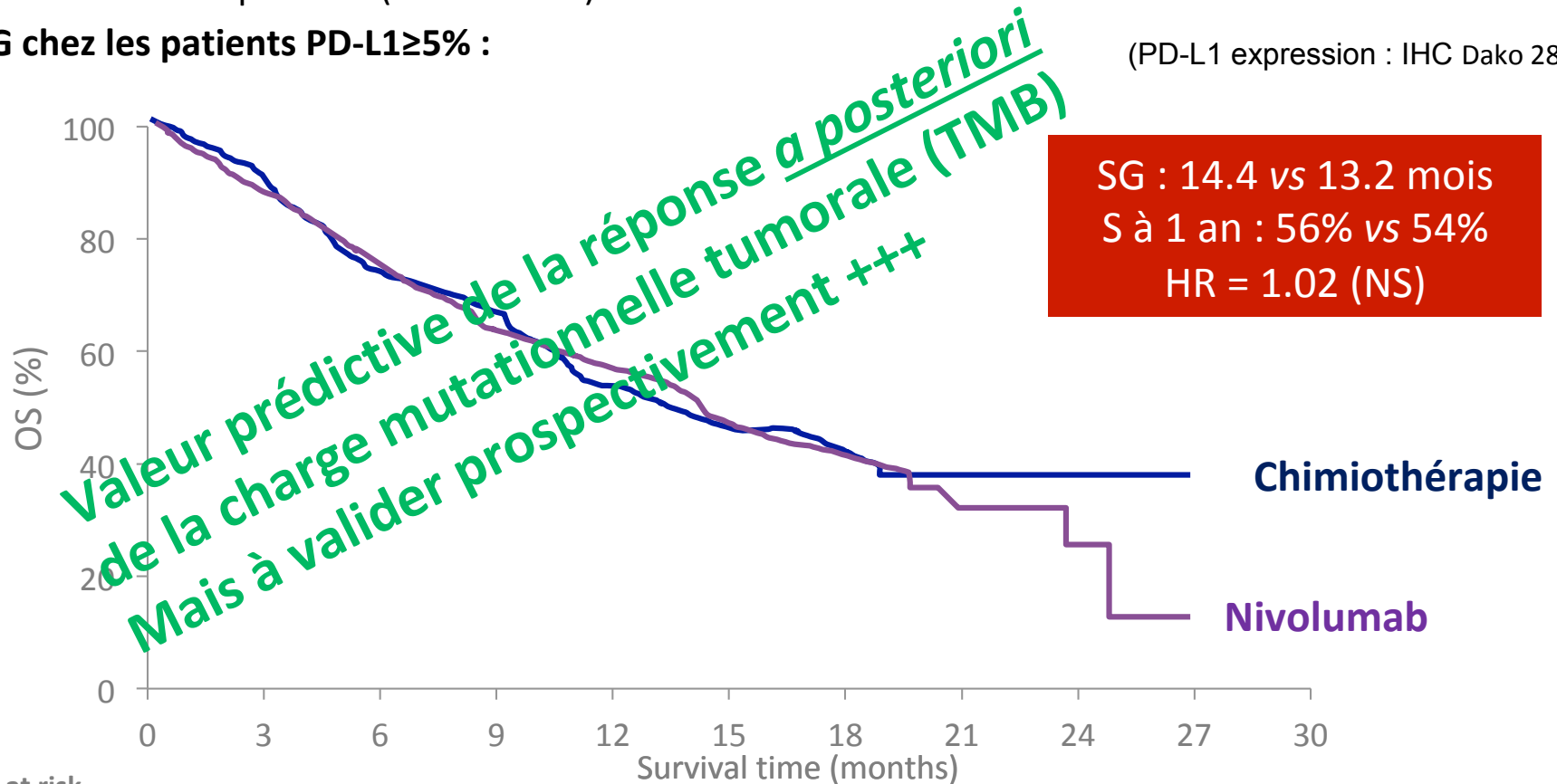
- ~~Essai CheckMate 026: CBNPC toutes histologies, PD-L1 ≥ 1%~~
- SSP tous les patients (≥1% PD-L1+): HR=1.17
- **SSP chez patients (≥5% PD-L1+): Objectif Principal: HR=1.15**



Nivolumab vs chimio en 1ère ligne. PDL1 ≥ 1%

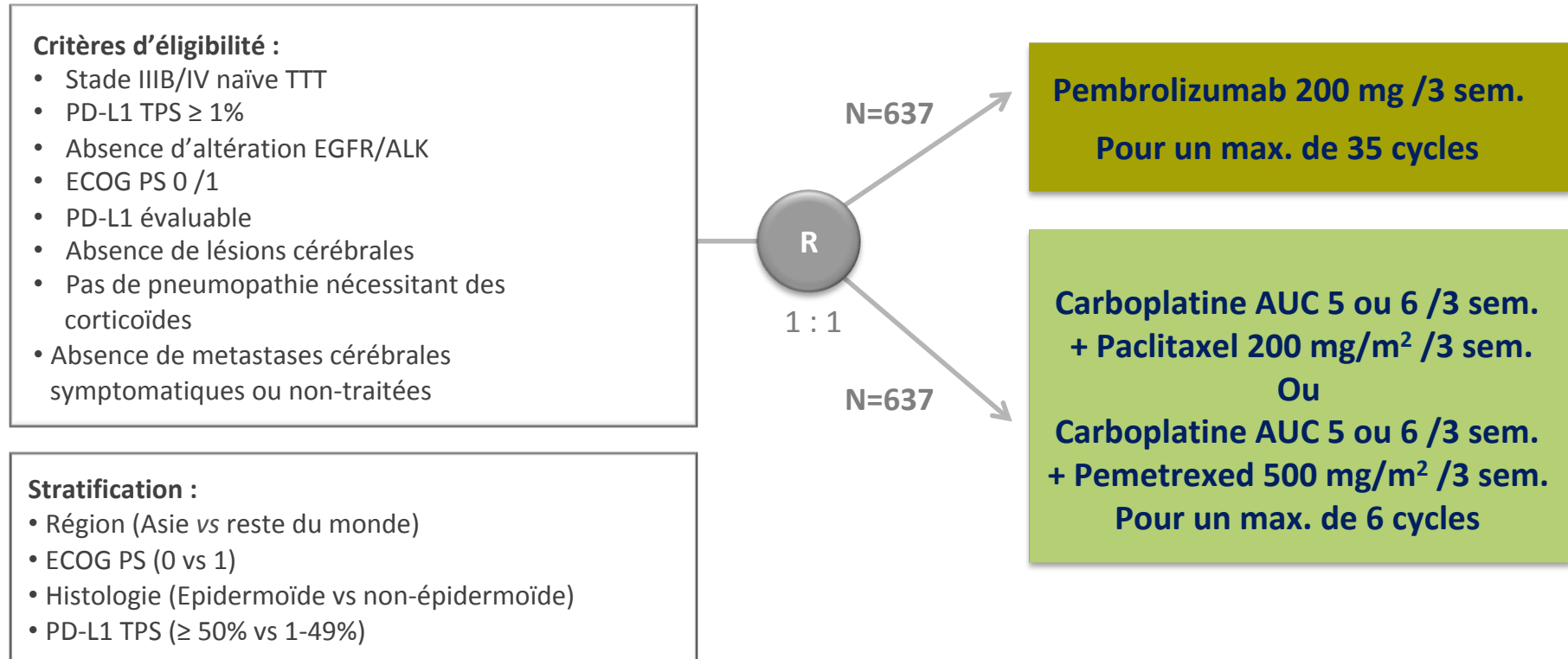
- Essai CheckMate 026: CBNPC toutes histologies, PD-L1 ≥ 1%
- SG chez tous les patients (≥1% PD-L1+): HR=1.07
- **SG chez les patients PD-L1≥5% :**

(PD-L1 expression : IHC Dako 28-8)



No. 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

KEYNOTE 042 : Pembrolizumab versus chimiothérapie en 1^{re} ligne des CBNPC PD-L1 ≥ 1 %



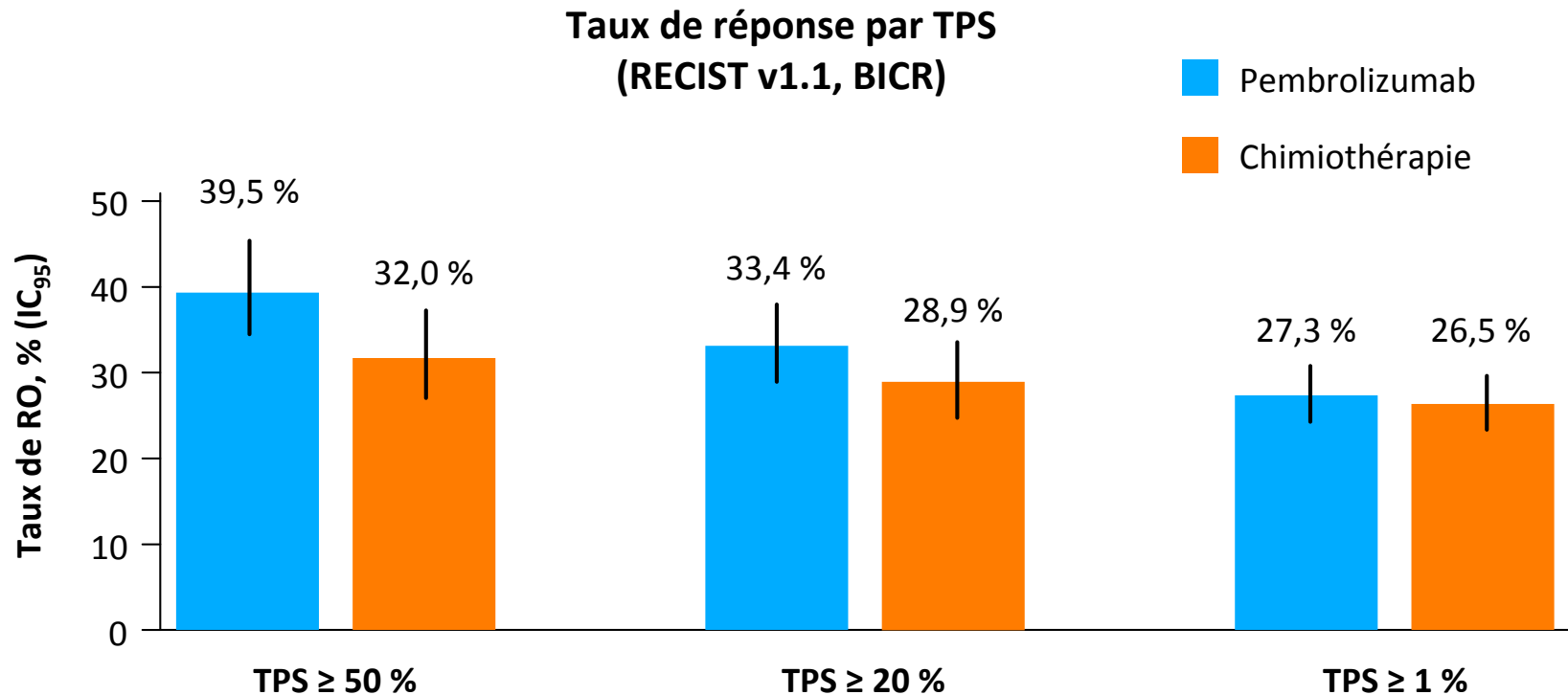
Critères principaux : SG chez les PD-L1 TPS ≥ 50%, ≥ 20%, et ≥ 1%

**Critères secondaires : SSP et RO chez les TPS ≥ 50%, ≥ 20%, et ≥ 1% ;
toxicité chez les TPS ≥ 1%**

^a Maintenance par Pemetrexed en option mais fortement encouragée pour les patients avec histologie non-épidermoïde.

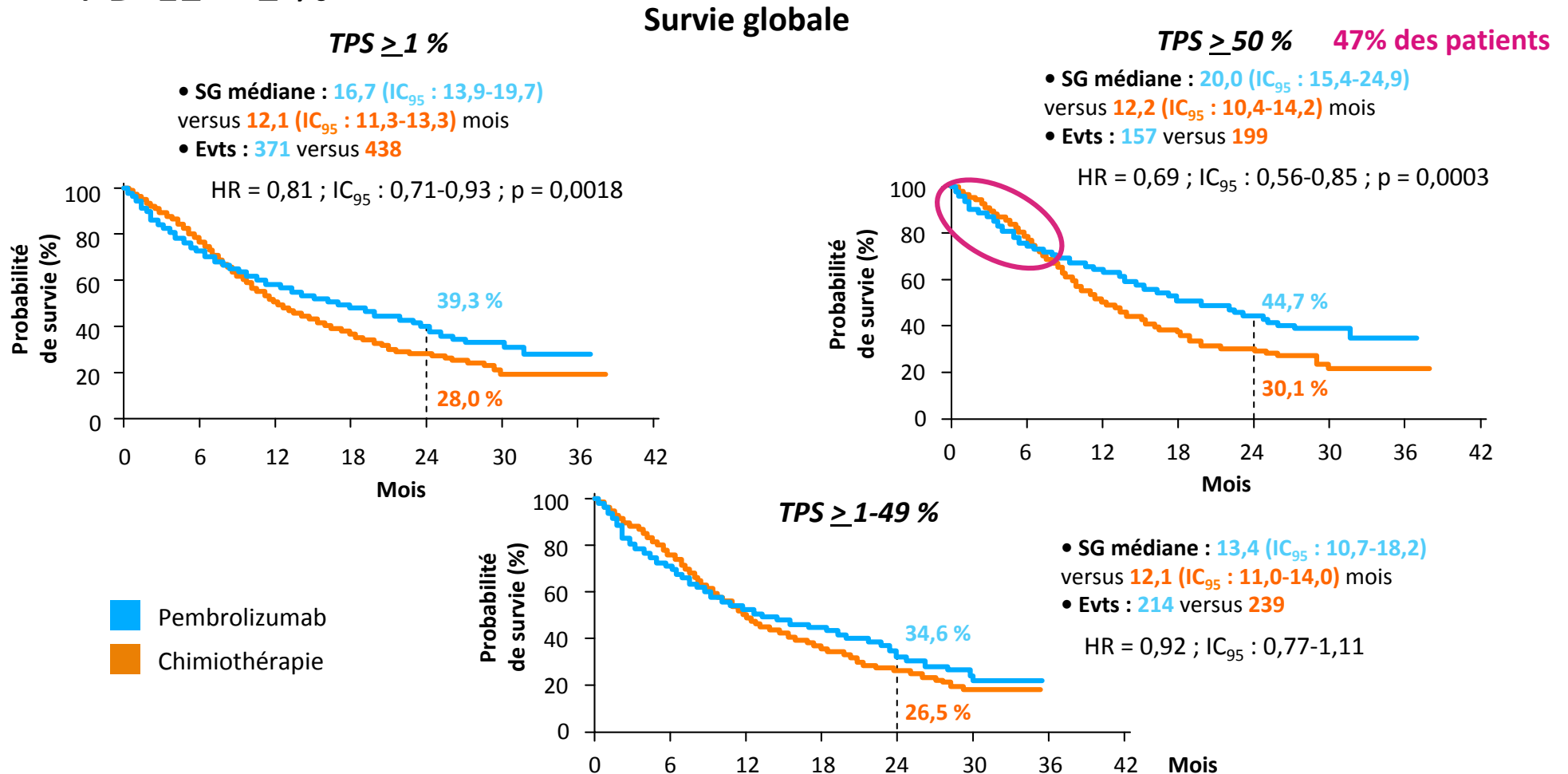
KEYNOTE-042

Pembrolizumab versus chimiothérapie en 1^{re} ligne des CBNPC
PD-L1 > 1 %



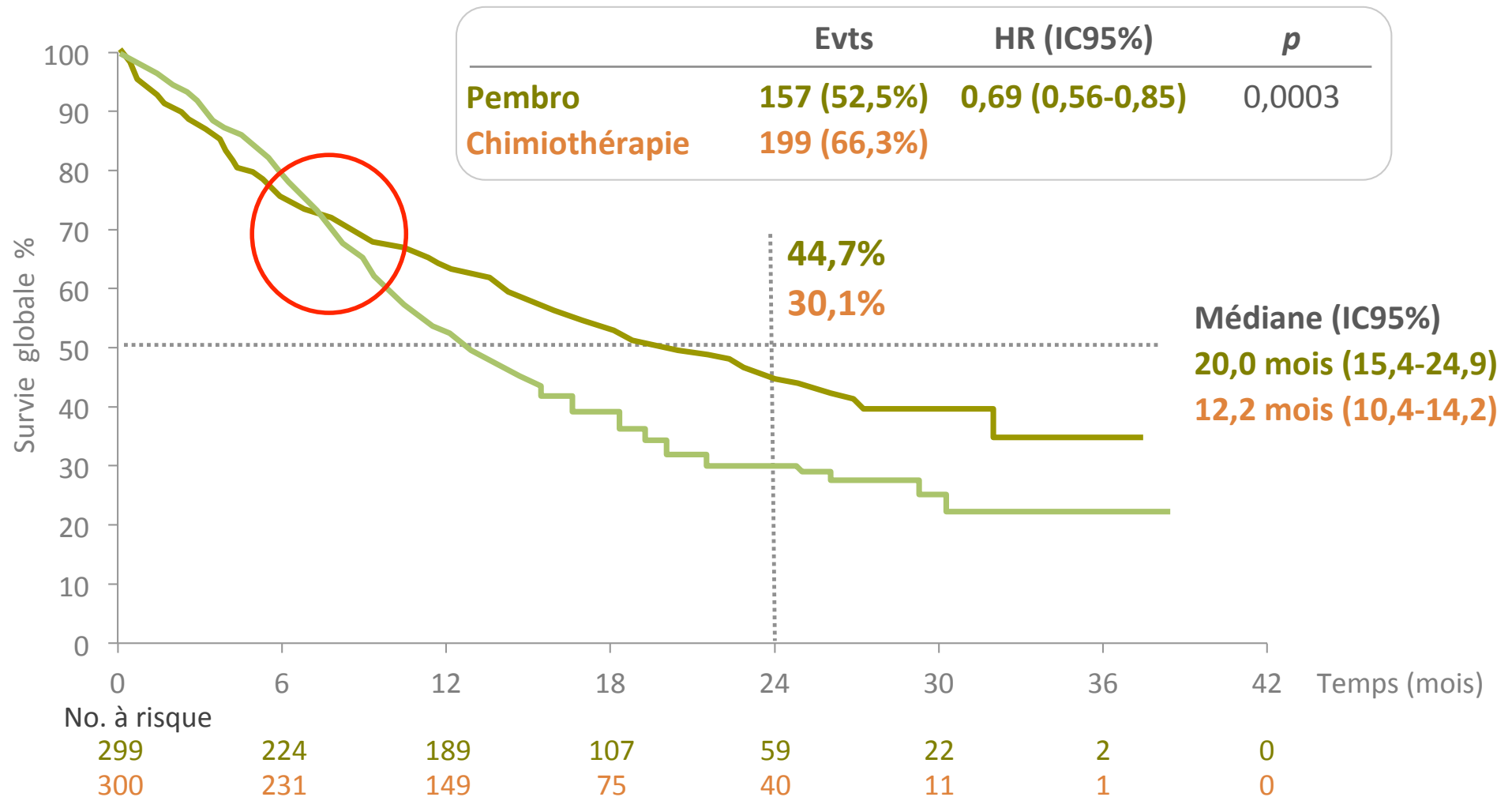
KEYNOTE-042

Pembrolizumab versus chimiothérapie en 1^{re} ligne des CBNPC PD-L1 > 1 %

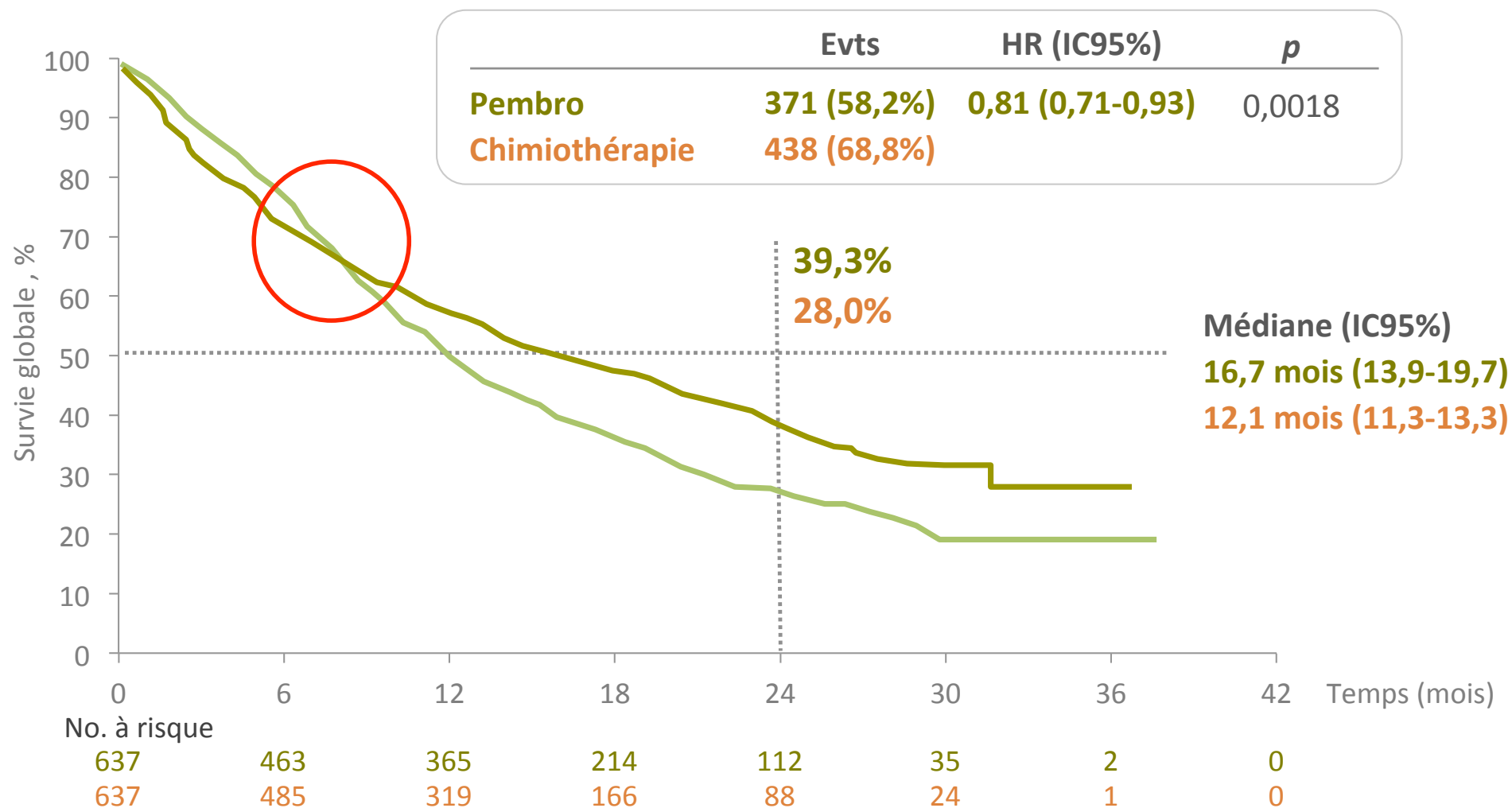


Survie globale : PD-L1 TPS \geq 50%

(47% des patients)

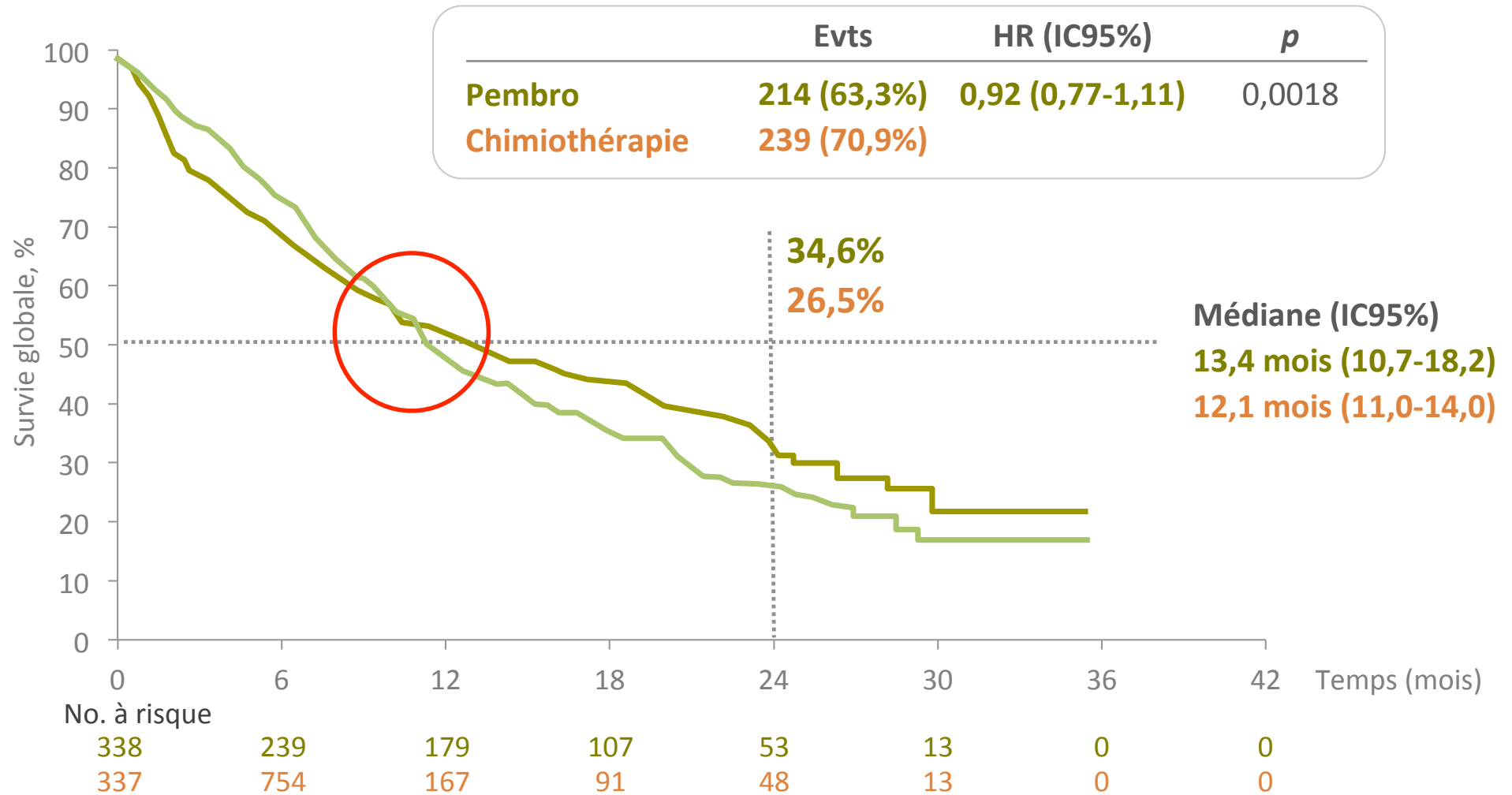


Survie globale : PD-L1 TPS $\geq 1\%$ donc étude positive...



Mais Survie globale : PD-L1 TPS \geq 1-49%

(analyse exploratoire)



KN042 : Résumé de la durée d'exposition et du profil de tolérance

	Pembrolizumab N=636	Chimiothérapie N=615
Nbre. de doses , médian (écart)	9 (1-36)	6 (1-42)
Effet secondaires:	389 (62,7%)	553 (89,9%)
Grade 3-5	113 (17,8%)	252 (41%)
Ayant entraîné le décès	13 (2%)	14 (2,3)
Ayant interrompu le TT	57 (9%)	58 (9,4%)
Effets secondaires d'ordre immunitaire et réaction à la perfusion :	177 (27,8%)	44 (7,2%)
Grade 3-5	51 (8%)	9 (1,5%)
Ayant entraîné le décès ^a	1 (0,2%)	0

^a Pneumopathie interstitielle

Résultats sous PEMBROLIZUMAB en 1^{ère} ligne en fonction des scores (TPS) de PD-L1

- Population CBNPC avec PD-L1 (TPS) $\geq 50\%$ homogène dans la vraie vie sous traitement par Pembrolizumab en 1^{ère} ligne ?
- Etude rétrospective (2 centres US) chez 172 patients en fonction des sous groupes PD-L1 (TPS) 50-74% vs 75-100% ou 50-89% vs 90-100%
- **Résultats de la population globale :**
 - RO = 33,9%
 - mSSP = **4,8 mois**, et mSG = **20,6 mois**
- Pas de différence sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'histologie entre les sous-groupes PD-L1

Résultats en fonction des scores PD-L1

Score PD-L1 (TPS)	N (%)	RO*	mSSP (mois)	mSG (mois)
50-74%	68 (39,5%)	20,6%	2,5	20,6
75-100%	104 (60,5%)	45,2% <i>p=0,001</i>	5,3 HR=0,61 p=0,008	33,6 HR=0,60 p=0,056

Score PD-L1 (TPS)	N (%)	RO*	mSSP (mois)	mSG (mois)
50-89%	99 (57,6%)	24,2%	2,8	18
90-100%	73 (42,4%)	50,7% <i>p<0,001</i>	6,4 HR=0,52 p=0,001	33,6 HR=0,46 p=0,008

*RO = 45% sous Pembro (Keynote 024)

Sous Pembrolizumab en 1^{ère} ligne, parmi les patients PD-L1 ≥50%, les scores (TPS) PD-L1 > à 75% et 90% sont associés à de meilleurs résultats (réponse et survie) – étude rétrospective

La vague ou plutôt le raz-de-marée de l'immunothérapie se poursuit dans les CBNPC avancés (métastatiques), non mutés

- **MESSAGE N°1 :**

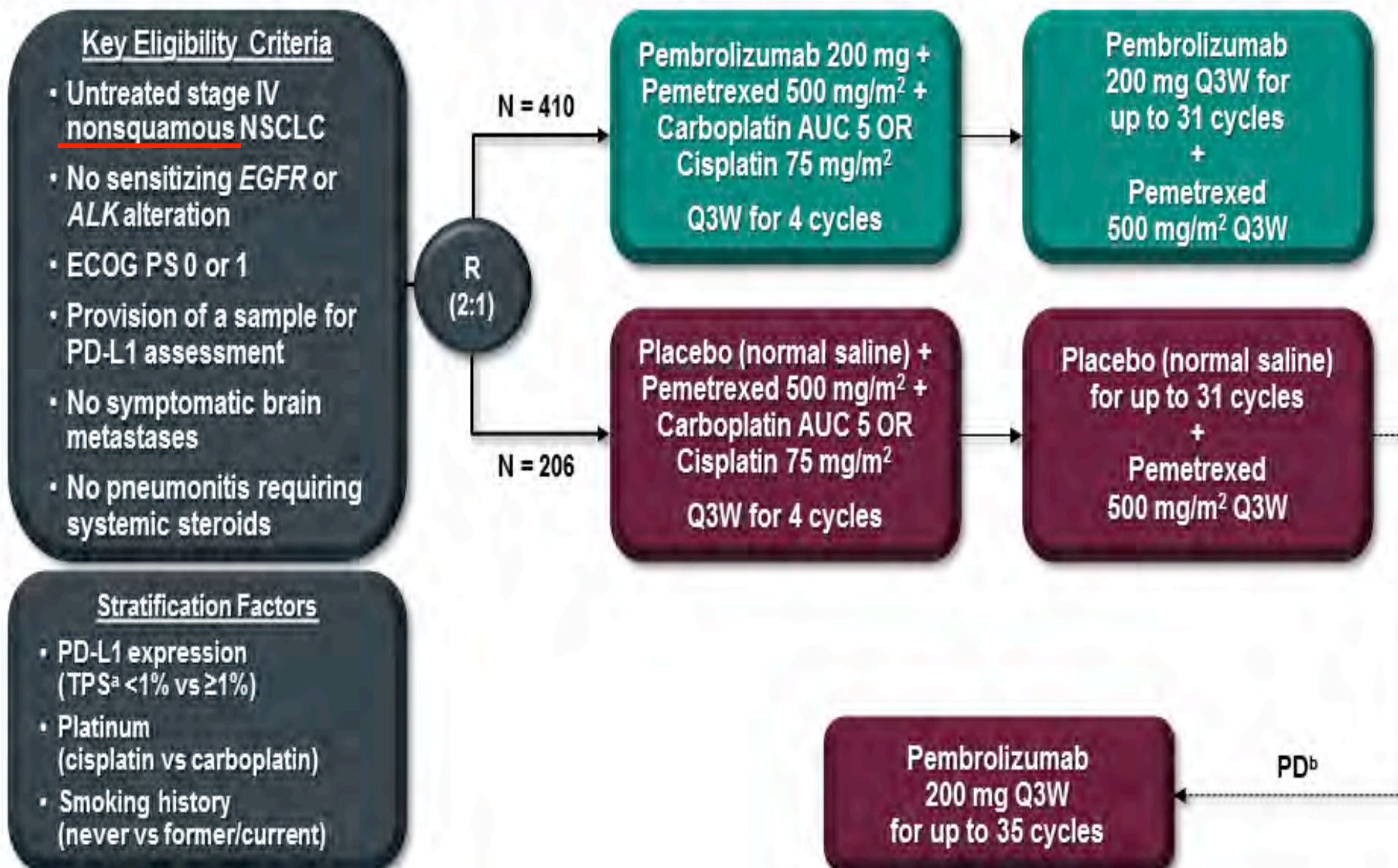
- **Patients hyperexpresseurs PD-L1 $\geq 50\%$:** anti-PD-1 (Pembrolizumab) seul (*KN024; ESMO 2016*)
- **Expresseurs PD-L1 $\geq 1\%$:** anti-PD-1 (Pembro) seul (*KN042; ASCO 2018*)... vrai pour PD-L1 $\geq 50\%$ surtout !
→ alternatives chimio +/- immunothérapie à discuter...
- Dans la vraie vie, évaluation du PD-L1 tumoral pas si simple, dépendant de la qualité des prélèvements... **en rétrospectif, seuil du PD-L1 plus élevé (75 %? 90% ?) à sélectionner** pour prédire un résultat optimal du Pembro seul ? Intérêt d'autres biomarqueurs pour discuter les alternatives thérapeutiques

Quelles pistes de développement pour l'immunothérapie (ICI) en 1^{ère} ligne dans les CBNPC « avancés » ?

1. Sélection des patients :
 - ***Soit par histologie*** : épidermoïde (KN189, IMPower 131)
vs non-épidermoïde (KN407, IMPower 132)
-> anti-PD-1 ou anti-PD-L1 + doublet de chimiothérapie vs un doublet de chimiothérapie (+ placebo)

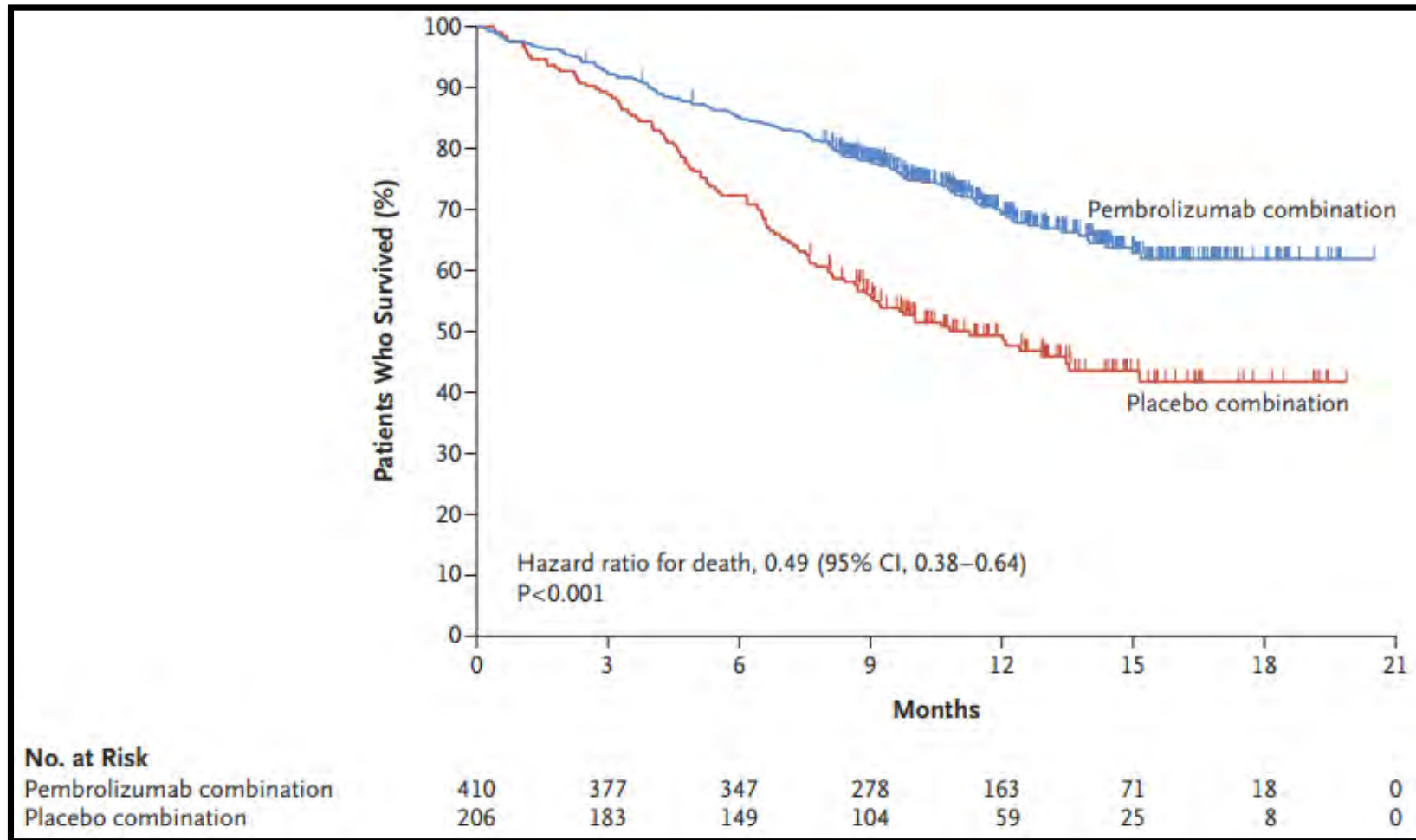
Rationnel : combinaison triple pour ↓ le risque de progression précoce et/ou d'échec avec l'anti-PD-1/PD-L1 (Pembro) seul, y compris donc chez les pts PD-L1 ≥50%

KEYNOTE-189 Study Design (NCT02578680)



^aPercentage of tumor cells with membranous PD-L1 staining assessed using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. ^bPatients could crossover during the induction or maintenance phases. To be eligible for crossover, PD must have been verified by blinded, independent central radiologic review and all safety criteria had to be met.

Keynote 189 : Platine/Pem + Pembrolizumab ou placebo en 1^{ère} ligne des CPNPC non-épidermoïdes



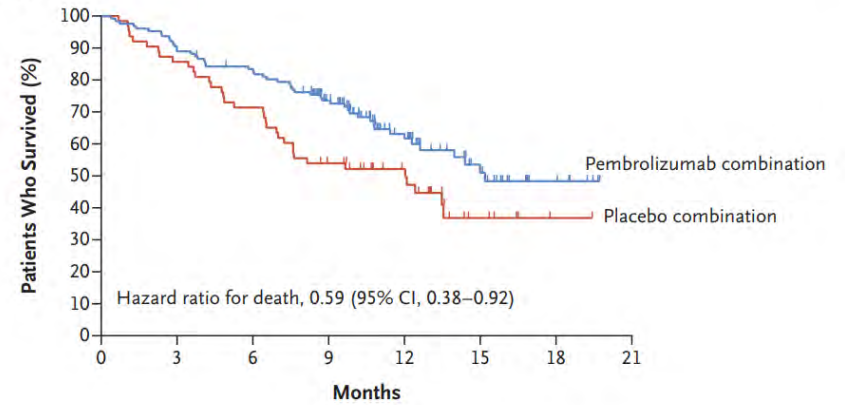
SG à 12 mois : 69,2% (95% IC : 64,1-73,8) avec Pembrolizumab vs 49,4% (95%IC : 42,1-56,2) avec placebo (HR : 0,49; 95%IC : 0,38-0,64; P<0,001)

Essai KN189 : l'association Platine/Pemetrexed/
Pembrolizumab est supérieure au Plat/Pem
tous statuts PD-L1 confondus dans les CBNPC
avancés
non-épidermoïdes

Gandhi et al, AACR 2018 et NEJM 2018

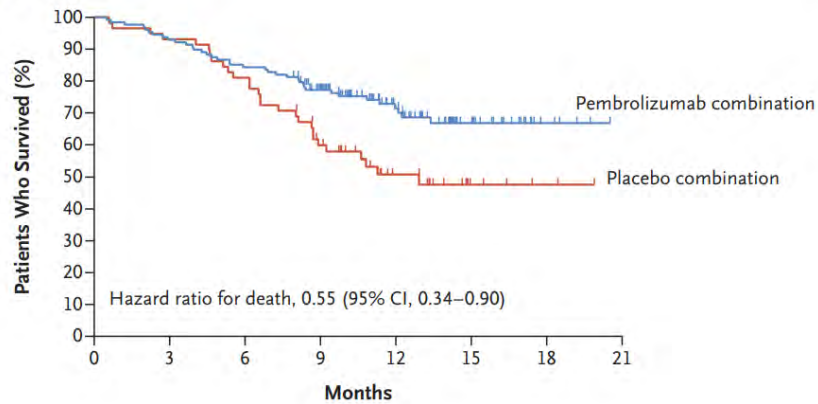
Keynote 189

A Tumor Proportion Score of <1%



127	113	104	79	42	20	6	0
63	54	45	32	21	6	1	0

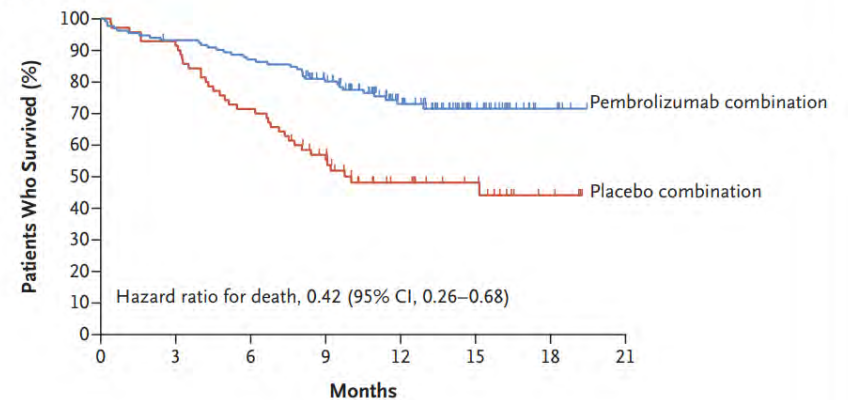
B Tumor Proportion Score of 1 to 49%



No. at Risk

Pembrolizumab combination	128	119	108	84	52	21	5
Placebo combination	58	54	47	32	17	5	2

C Tumor Proportion Score of ≥50%



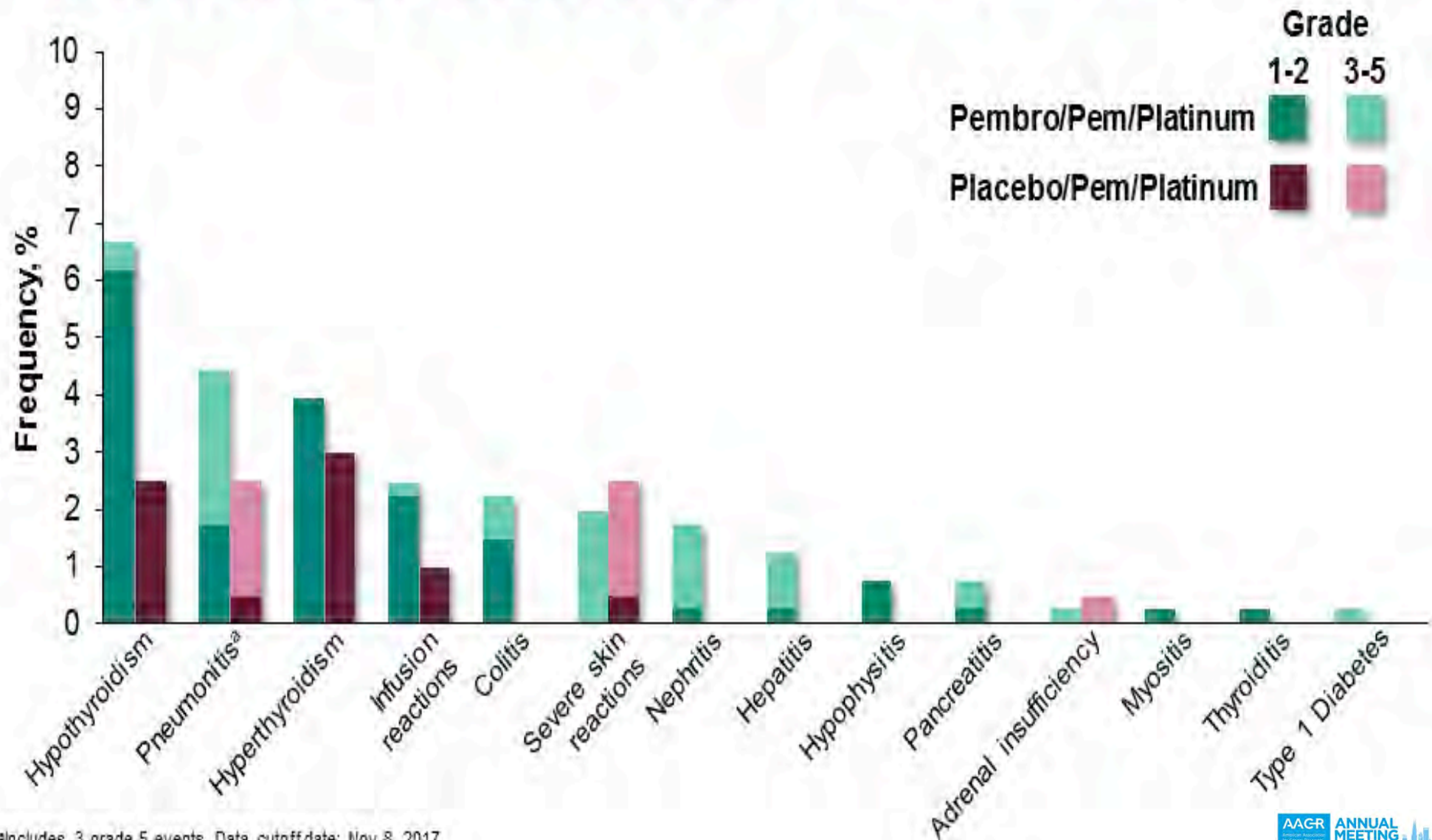
No. at Risk

Pembrolizumab combination	132	122	114	96	56	25	6	0
Placebo combination	70	64	50	35	19	13	4	0

KN189: l'association Plat/Pem/Pembro majore le risque de toxicités vs Plat/Pem/Placebo

Gandhi KN189
AACR 2018

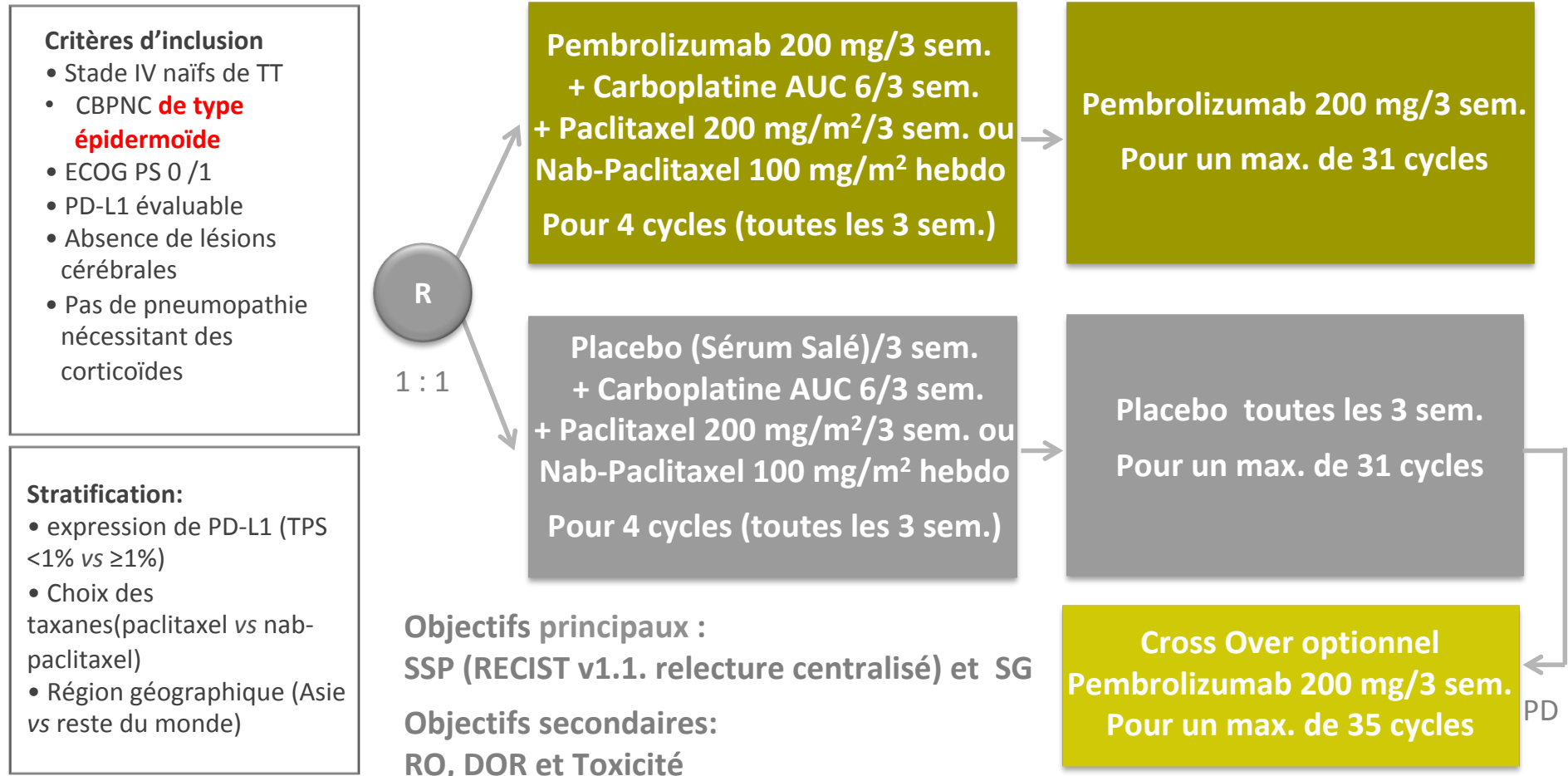
Immune-Mediated Adverse Events



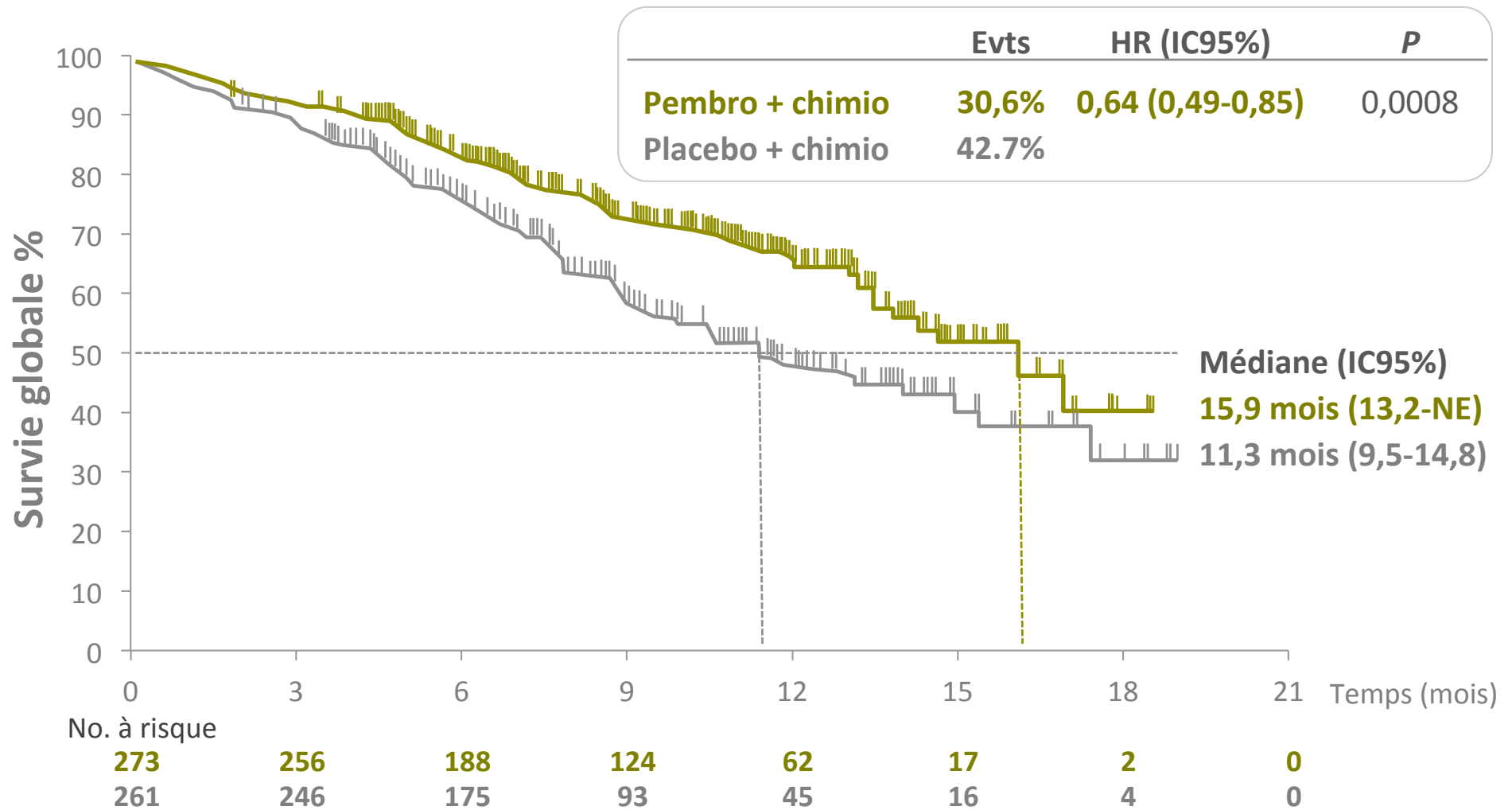
^aIncludes 3 grade 5 events. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

KEYNOTE 407 : schéma de l'étude

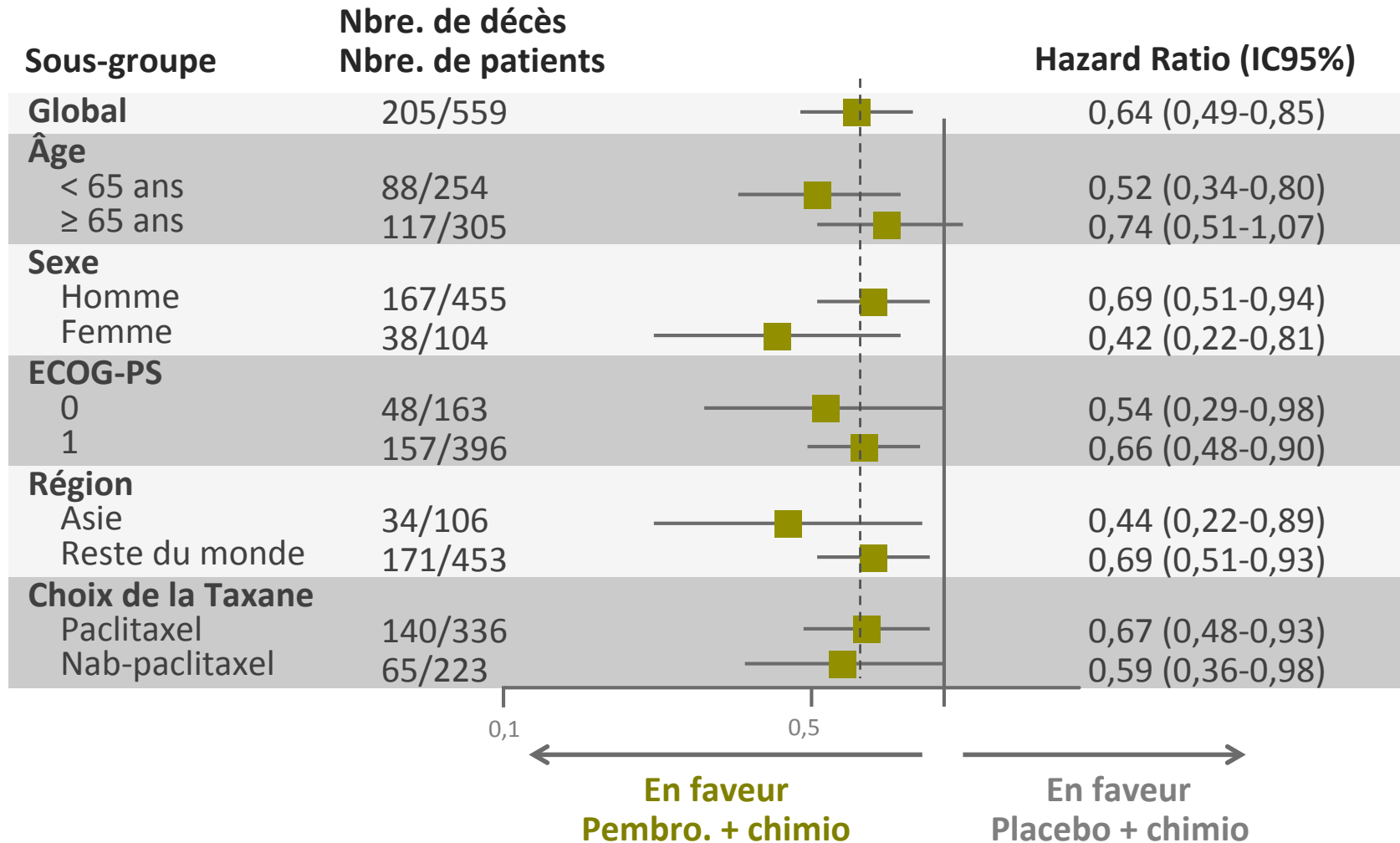
(NCT02775435)



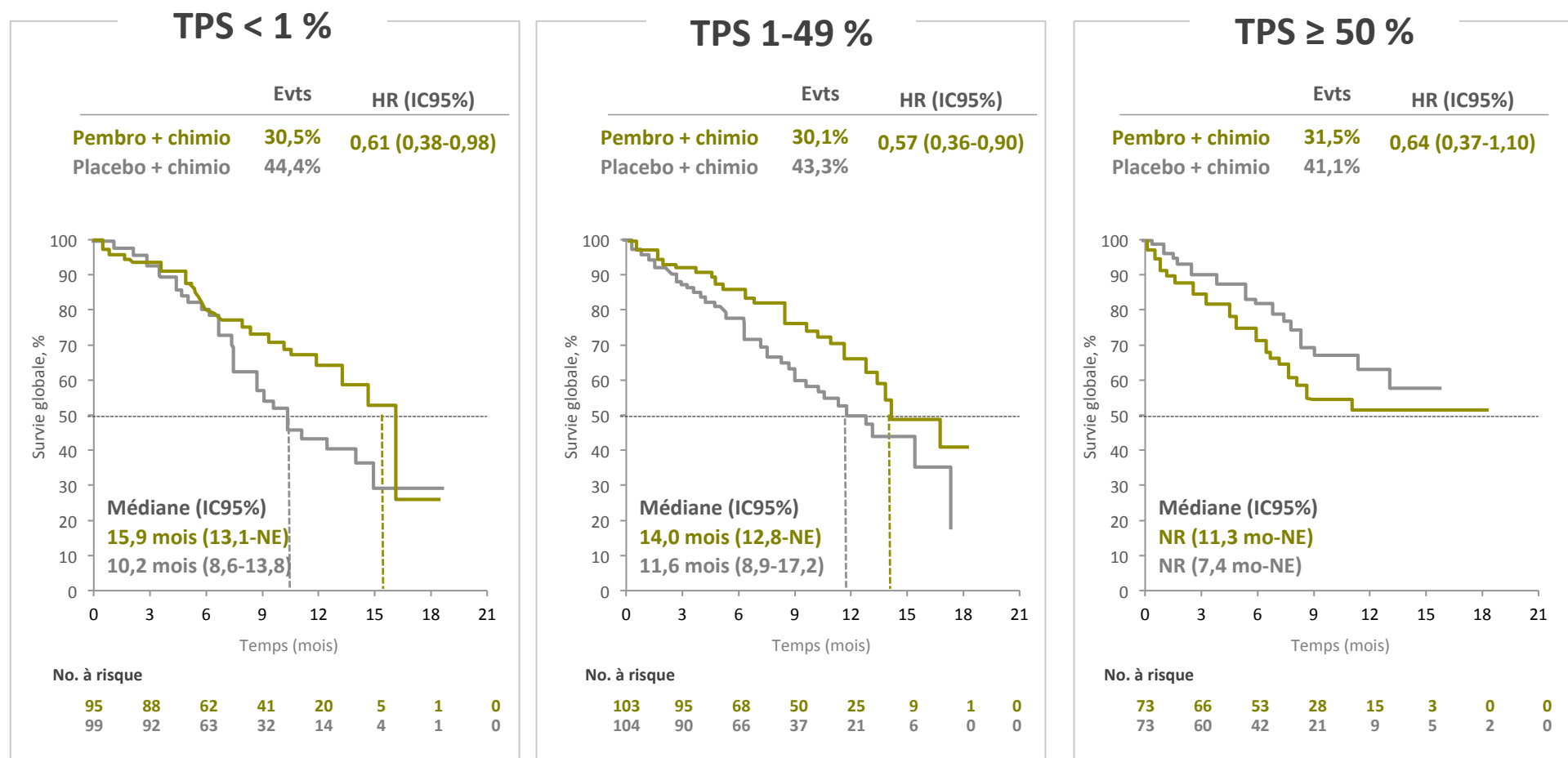
KN407 : CBNPC épidermoïdes - Survie globale à l'analyse intermédiaire 2, en ITT



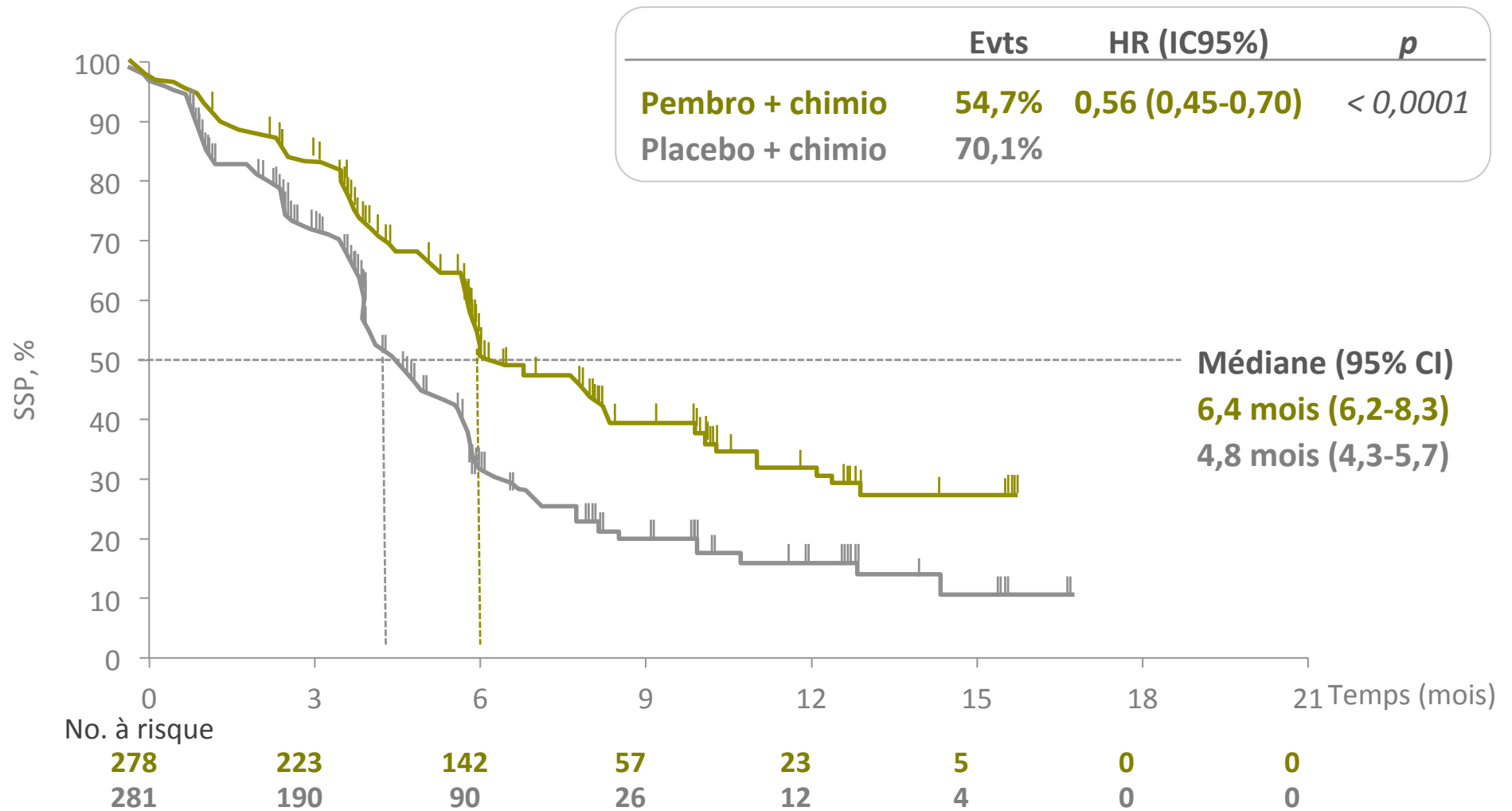
KN407 : Survie globale selon les sous groupes



KN407 : Survie globale selon l'expression tumorale de PD-L1

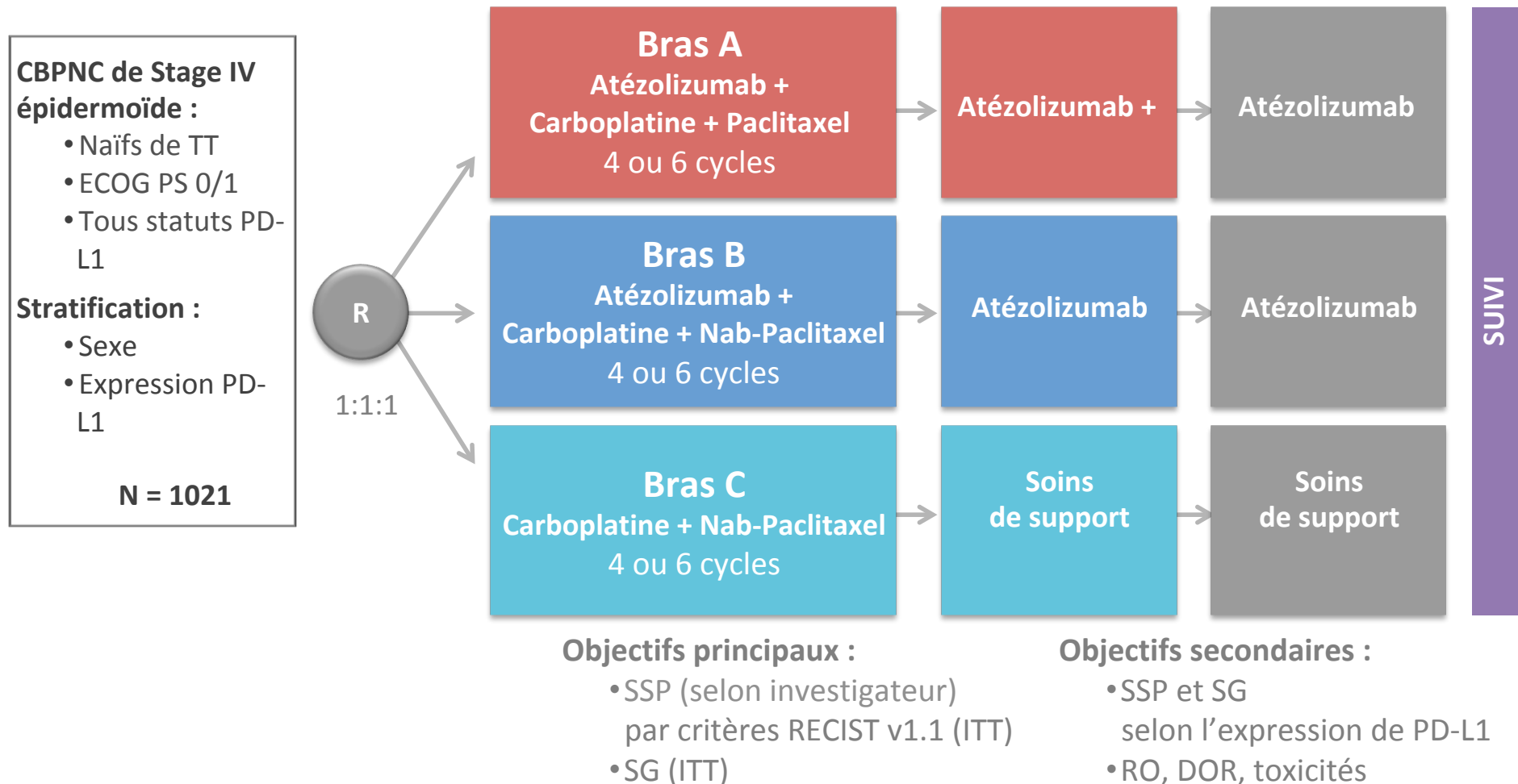


KN407 : Survie sans progression, ITT (RECIST v1.1)



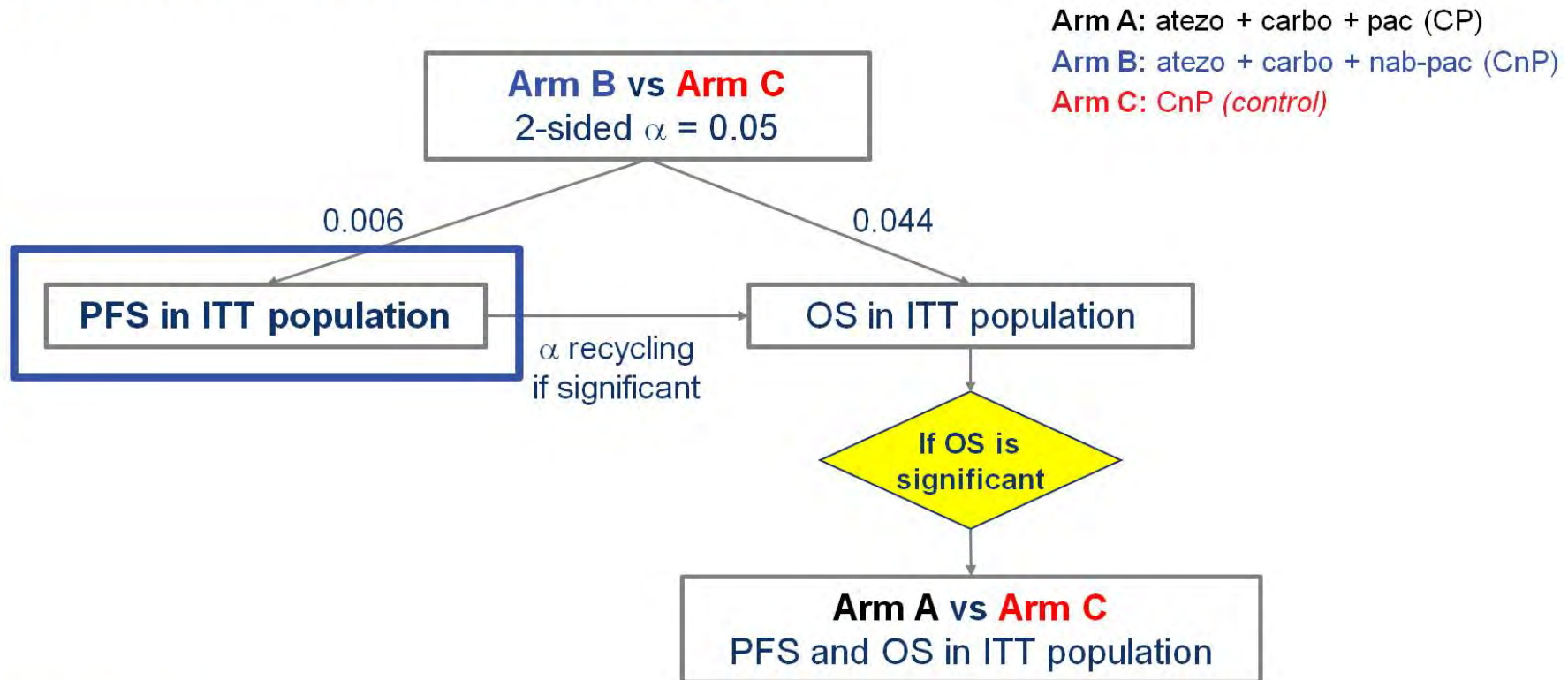
IMpower131 : Carbo + (Nab)Paclitaxel +/- Atézolizumab dans les CBNPC épidermoïdes

Maintenance (pas de cross-over autorisé)



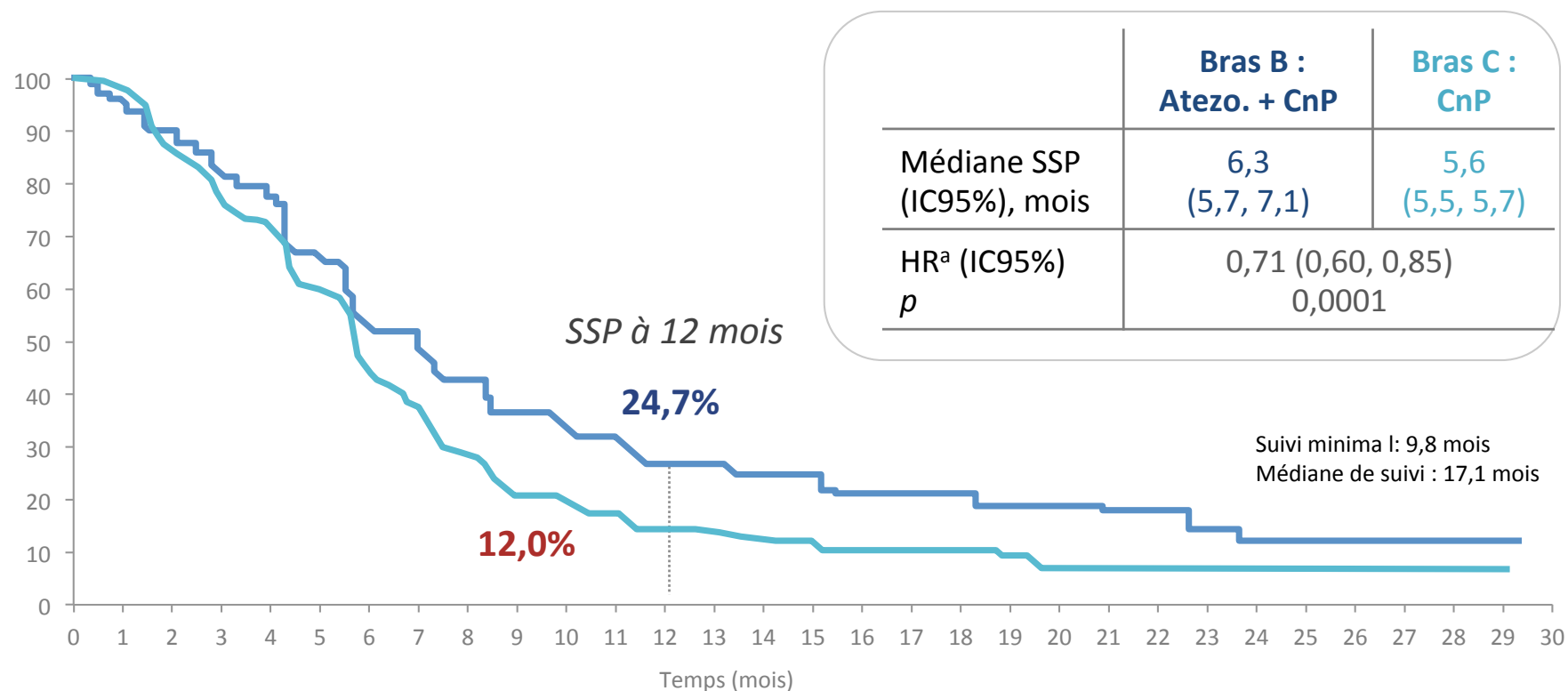
IMpower131 : CBNPC épidermoïdes

IMpower131: Statistical Testing Plan



Data cutoff: January 22, 2018.
atezo, atezolizumab; carbo, carboplatin; nab-pac, nab-paclitaxel; pac, paclitaxel.

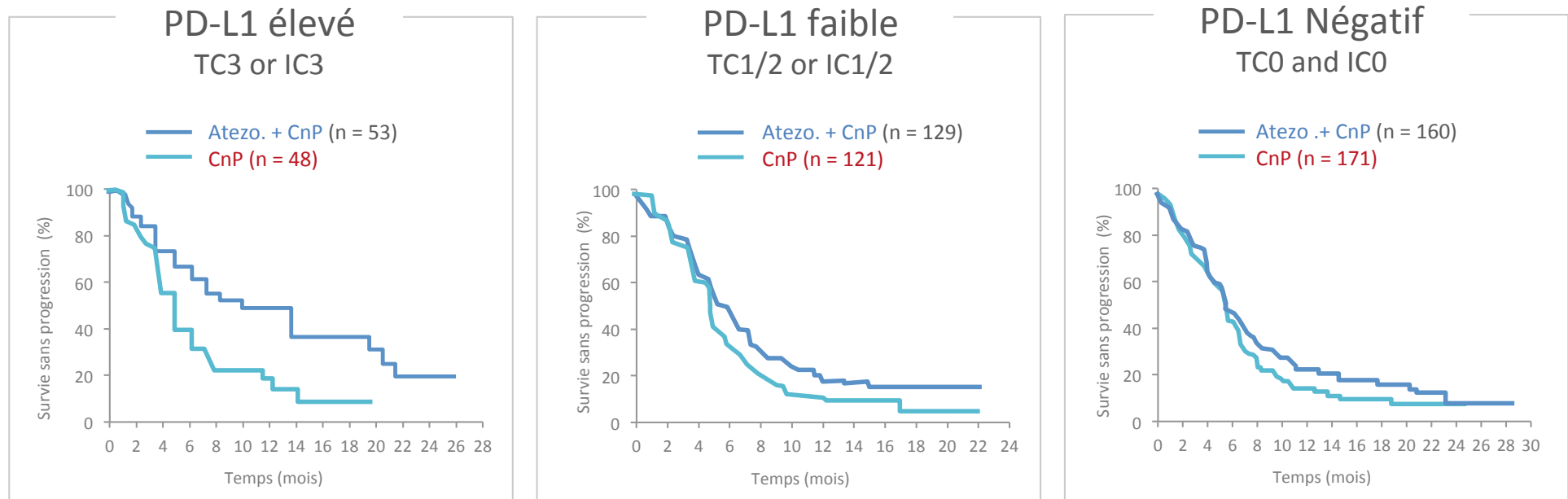
IMpower131 : CBNPC épidermoïdes - SSP (ITT) pour chimio+Atézolizumab vs chimio seule



No. à risque	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Atezo+Bev+CP	343	318	294	268	257	212	172	151	134	111	88	76	61	61	44	42	33	32	24	21	18	16	12	11	5	5	4	3	2	1	
Bev+CP	340	322	279	244	227	183	128	95	79	57	48	40	28	26	21	19	12	12	11	10	6	6	4	4	3	3	2	2	2	1	

Amélioration mSSP mais pas de différence significative en mSG...

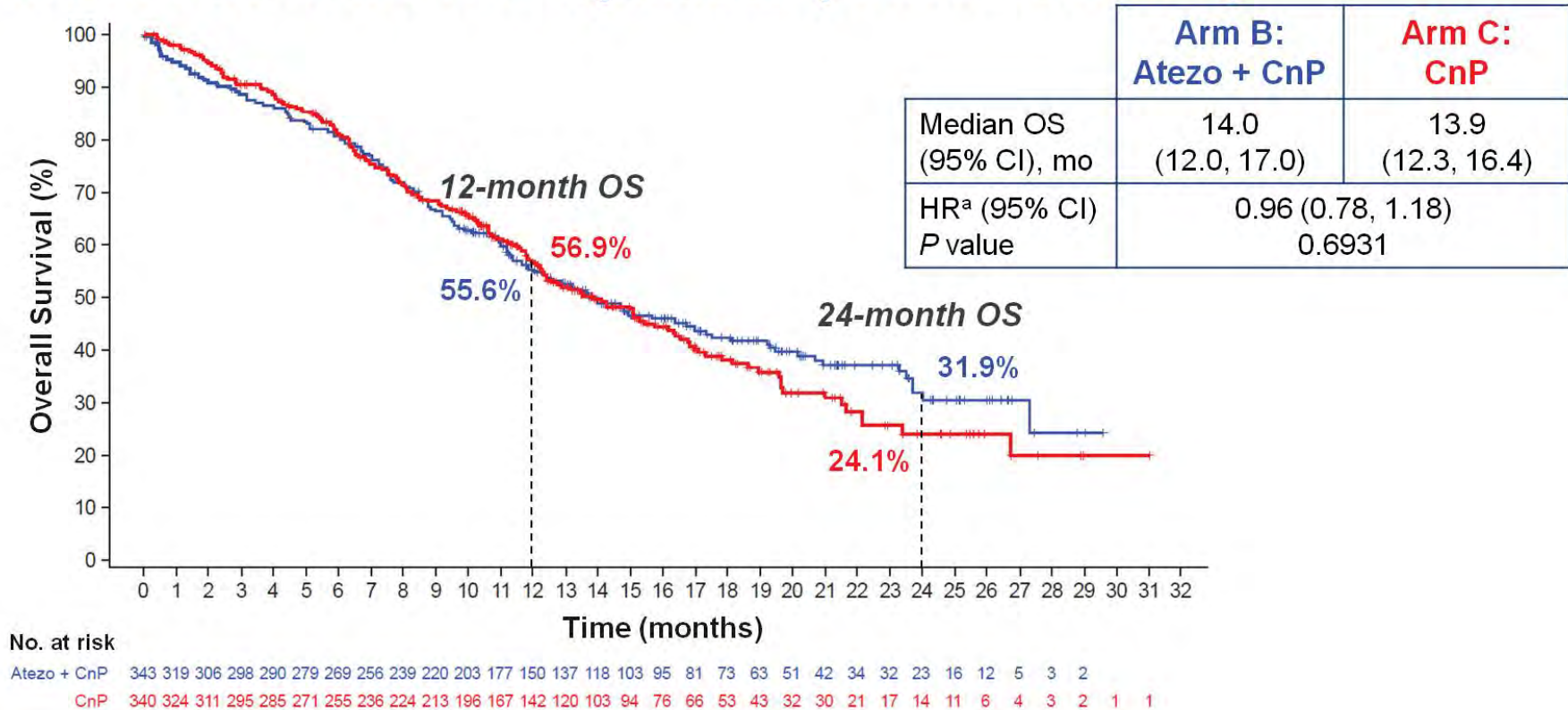
IMpower131 : SSP selon les sous-groupes d'expression de PD-L1 (Bras B vs Bras C)



	Atézo. + CnP	CnP		Atézo. + CnP	CnP		Atézo. + CnP	CnP
SSP à 12 mois	48%	20%		20%	9%		20%	12%
Médiane SSP mois	10,1	5,5		6,0	5,6		5,7	5,6
HR (IC 95%)	0,44 (0,27-0,71)			0,70 (0,53-0,92)			0,81 (0,64-1,03)	

IMpower131 : SG (bras Atezo+CnP vs bras CnP)

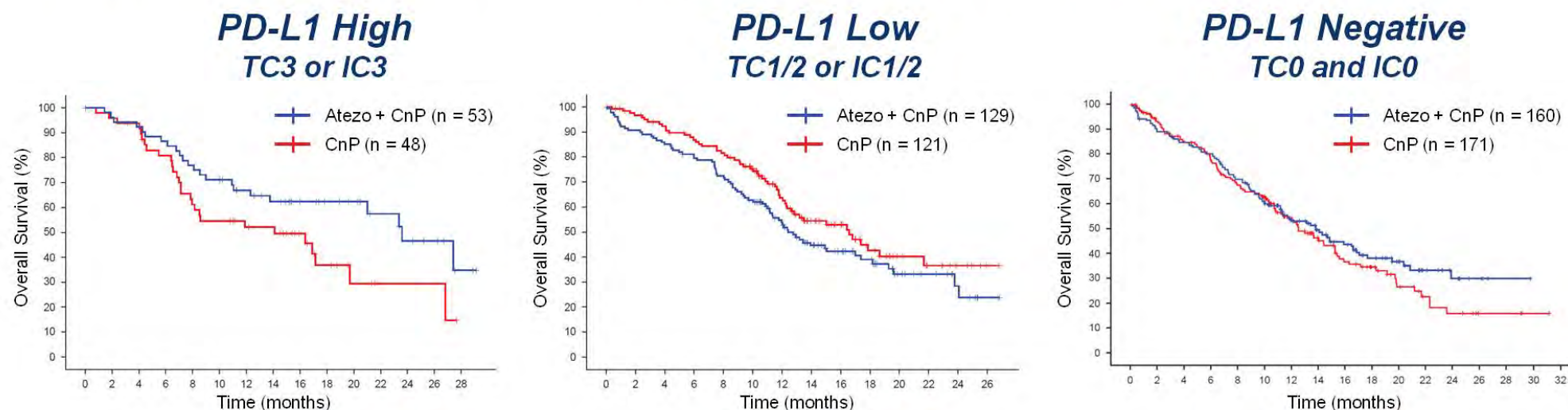
First Interim OS in the ITT Population (Arm B vs Arm C)



Data cutoff: January 22, 2018.
^a Stratified HR.

IMpower131 : SG selon les sous-groupes

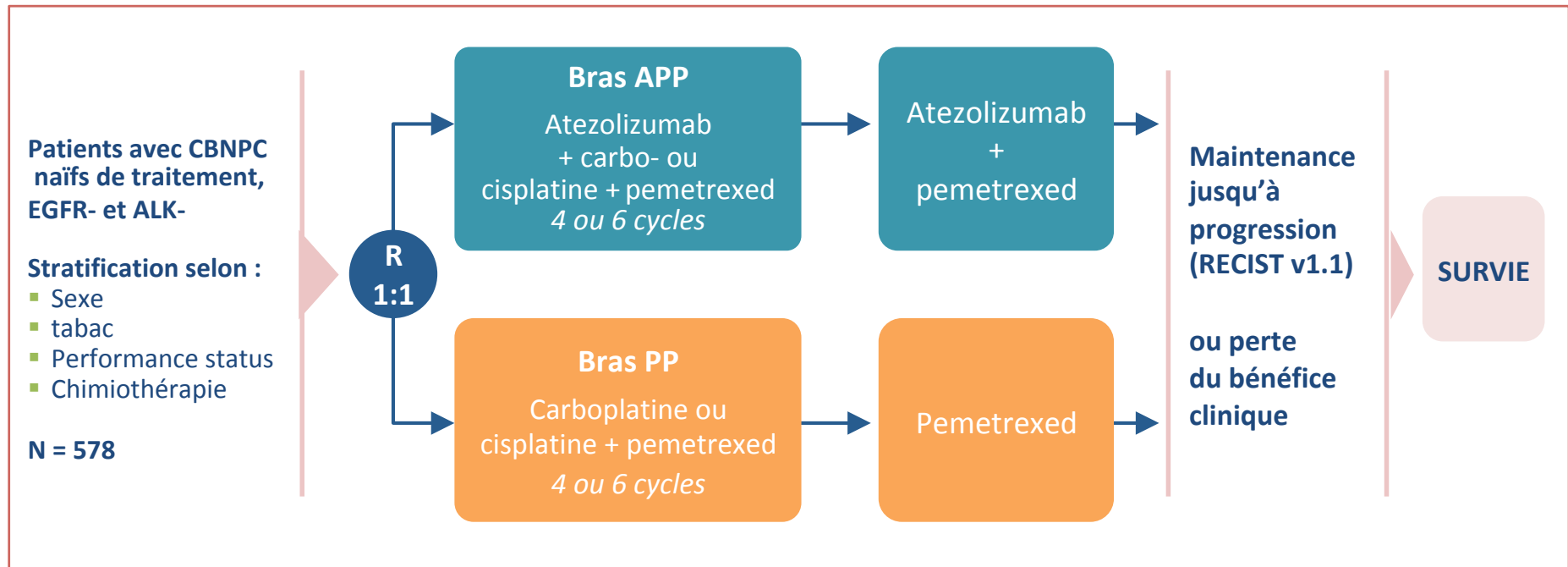
d'expression de PD-L1 (bras Atezo+CnP vs bras CnP) First Interim OS in PD-L1 Subgroups (Arm B vs Arm C)



	Atezo + CnP	CnP		Atezo + CnP	CnP		Atezo + CnP	CnP
12-month OS	67%	52%		54%	64%		53%	53%
24-month OS	47%	30%		28%	37%		30%	16%
Median OS, mo	23.6	14.1		12.4	16.6		13.8	12.5
HR^a (95% CI)	0.56 (0.32, 0.99)			1.34 (0.95, 1.90)			0.86 (0.65, 1.15)	

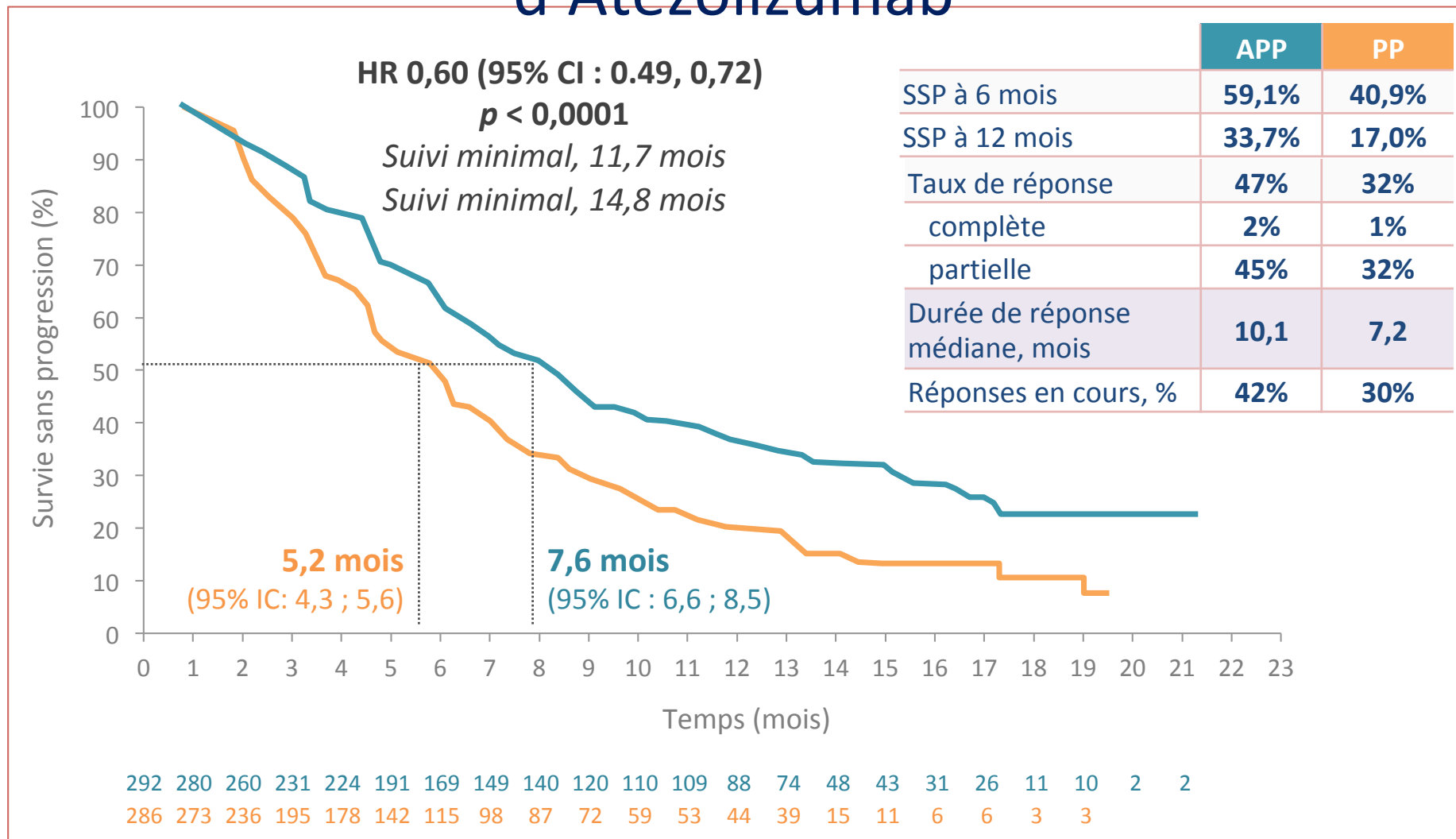
Data cutoff: January 22, 2018.
^a Unstratified HR.

IMPower 132 : Atezolizumab + Carbo/Cisplatine + Pemetrexed en 1^{ère} ligne de traitement des CBNPC métastatiques **non-épi**



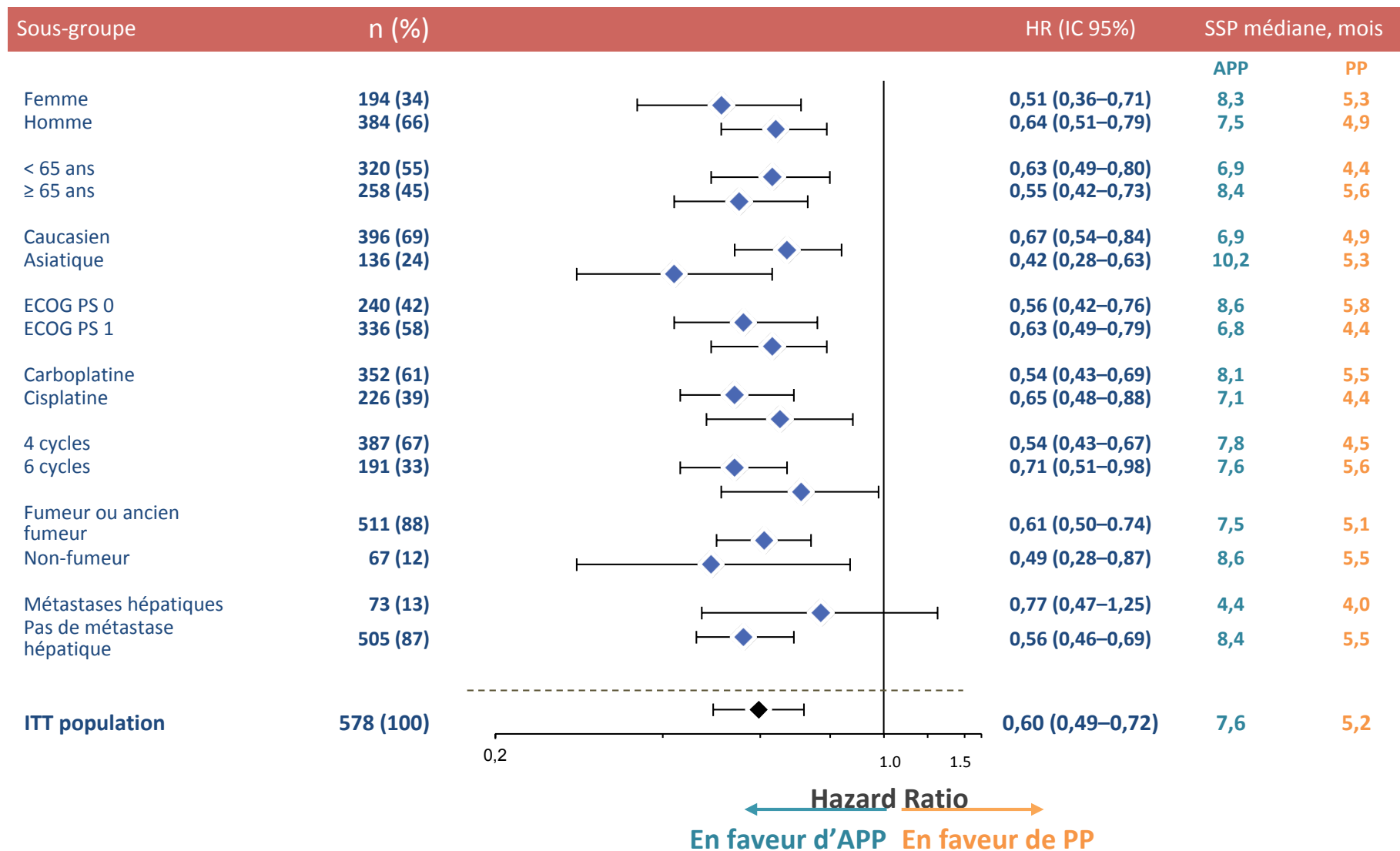
- Co-objectifs primaires : SSP et SG
- Objectifs secondaires : Taux de réponse, durée de réponse, PRO, tolérance

IMPower 132 : SSP, taux de réponse et durée de réponse améliorées par l'ajout d'Atézolizumab

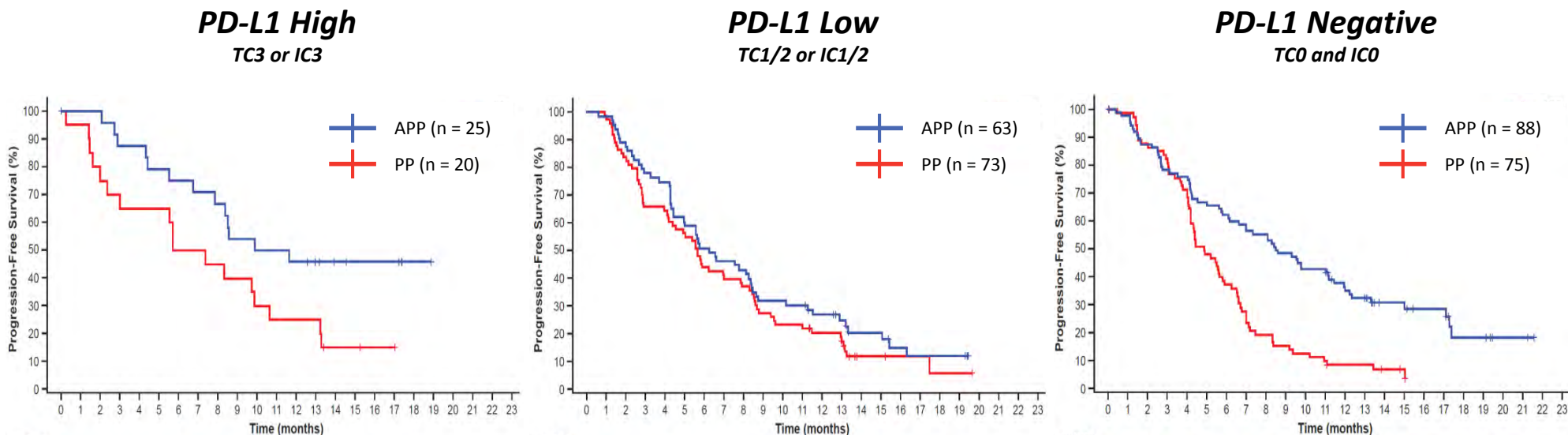


IMPower 132 :

SSP et analyse en sous-groupe



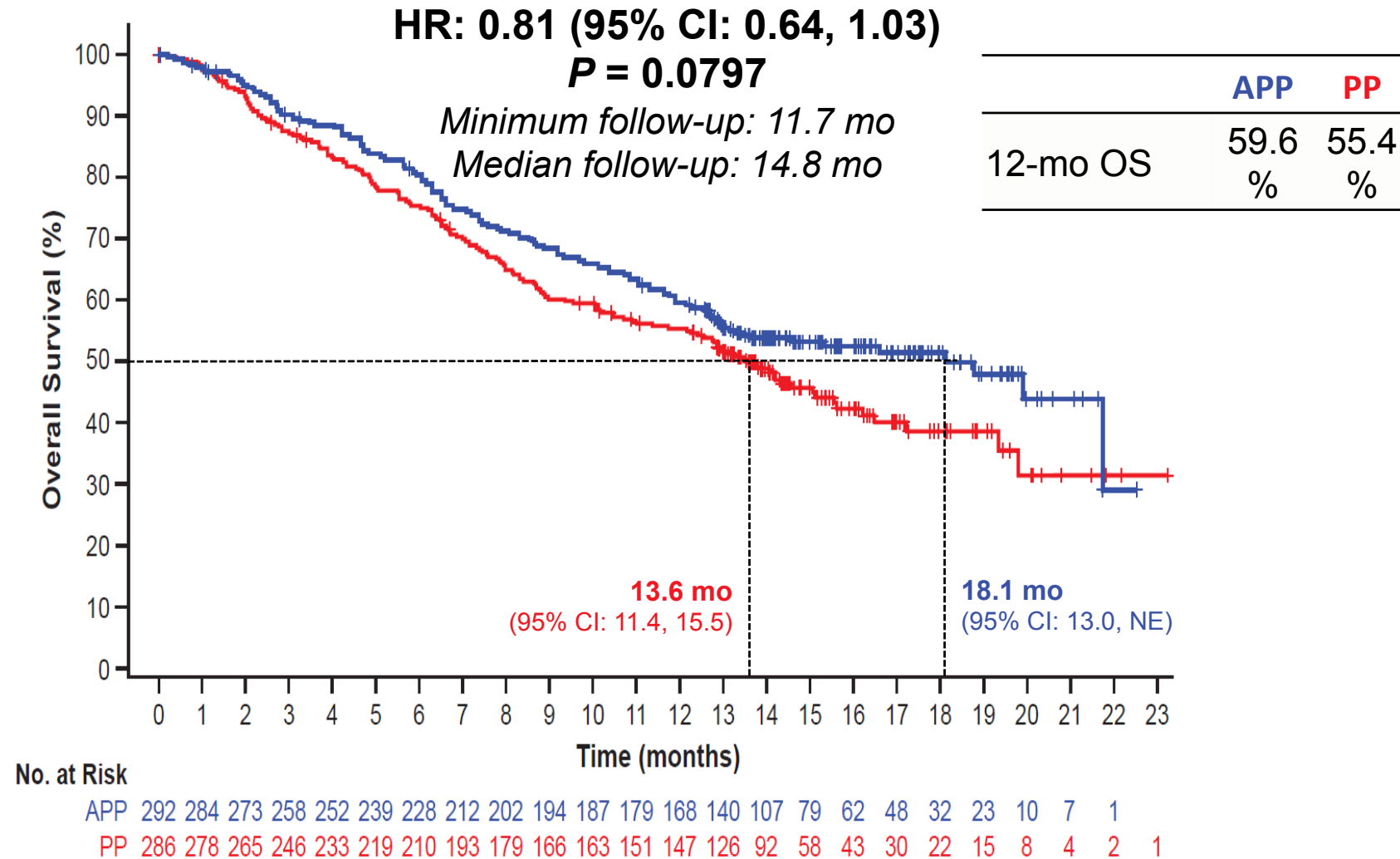
IMPower 132 : SSP et analyse en sous-groupe selon les biomarqueurs PD-L1 (patients évaluable*)



	APP	PP		APP	PP		APP	PP
ORR, %	72%	55%		38%	38%		44%	27%
CR PR, %	0 72%	5% 50%		2% 37%	0 38%		2% 42%	0 27%
mDOR, mo	NE	7.2		7.2	7.2		10.1	4.2
12-month PFS	46%	25%		27%	20%		35%	8%
mPFS, mo	10.8	6.5		6.2	5.7		8.5	4.9
HR^b (95% CI)	0.46 (0.22, 0.96)			0.80 (0.56, 1.16)			0.45 (0.31, 0.64)	

* Overall HR 0.57 (0.45, 0.73) in biomarker-evaluable patients (60% of ITT). ^b Unstratified HR. Data cutoff: May 22, 2018.

IMPower 132 : données de SG en cours, non matures



Data cutoff: May 22, 2018. Frequency of OS events: 44% and 49% in arms APP and PP respectively.

IMpower 132 : Toxicités

	APP (n = 291)	PP (n = 274)
EI toutes causes, n (%)	286 (98%)	266 (97%)
Grade 3-4	181 (62%)	147 (54%)
Grade 5	21 (7%)	14 (5%)
EI liés au traitement, n (%)	267 (92%)	239 (87%)
Grade 3-4	156 (54%)	107 (39%)
Grade 5	11 (4%)	7 (3%)
EI responsables d'un arrêt de traitement, n (%)		
D'un traitement	69 (24%)	48 (18%)
D'atezolizumab	44 (15%)	0
EI d'intérêt spécial, n (%)	141 (49%)	104 (38%)

	APP (n = 291)		PP (n = 274)	
	Tout Grade	Grade 3-4	Tout Grade	Grade 3-4
EI d'intérêt spécial, n (%)				
Rash	71 (24%)	9 (3%)	58 (21%)	5 (2%)
Hypothyroïdie	23 (8%)	1 (<1%)	6 (2%)	0
Pneumonie	16 (6%)	6 (2%) ^a	6 (2%)	3 (1%) ^a
Hépatite	13 (5%)	7 (2%) ^a	2 (1%)	0
Réaction à la perfusion	8 (3%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)
Hyperthyroïdie	6 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
Réaction cutanée sévère	4 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0
Pancréatite	4 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	2 (1%)
Colite	5 (2%)	2 (1%)	0	0

profil de tolérance « acceptable » du triplet : plus de toxicités et d'arrêts de traitements mais peu d'EI de grades 3/4 vs doublet

La vague ou plutôt le raz-de-marée de l'immunothérapie se poursuit dans les CBNPC avancés (métastatiques), non mutés

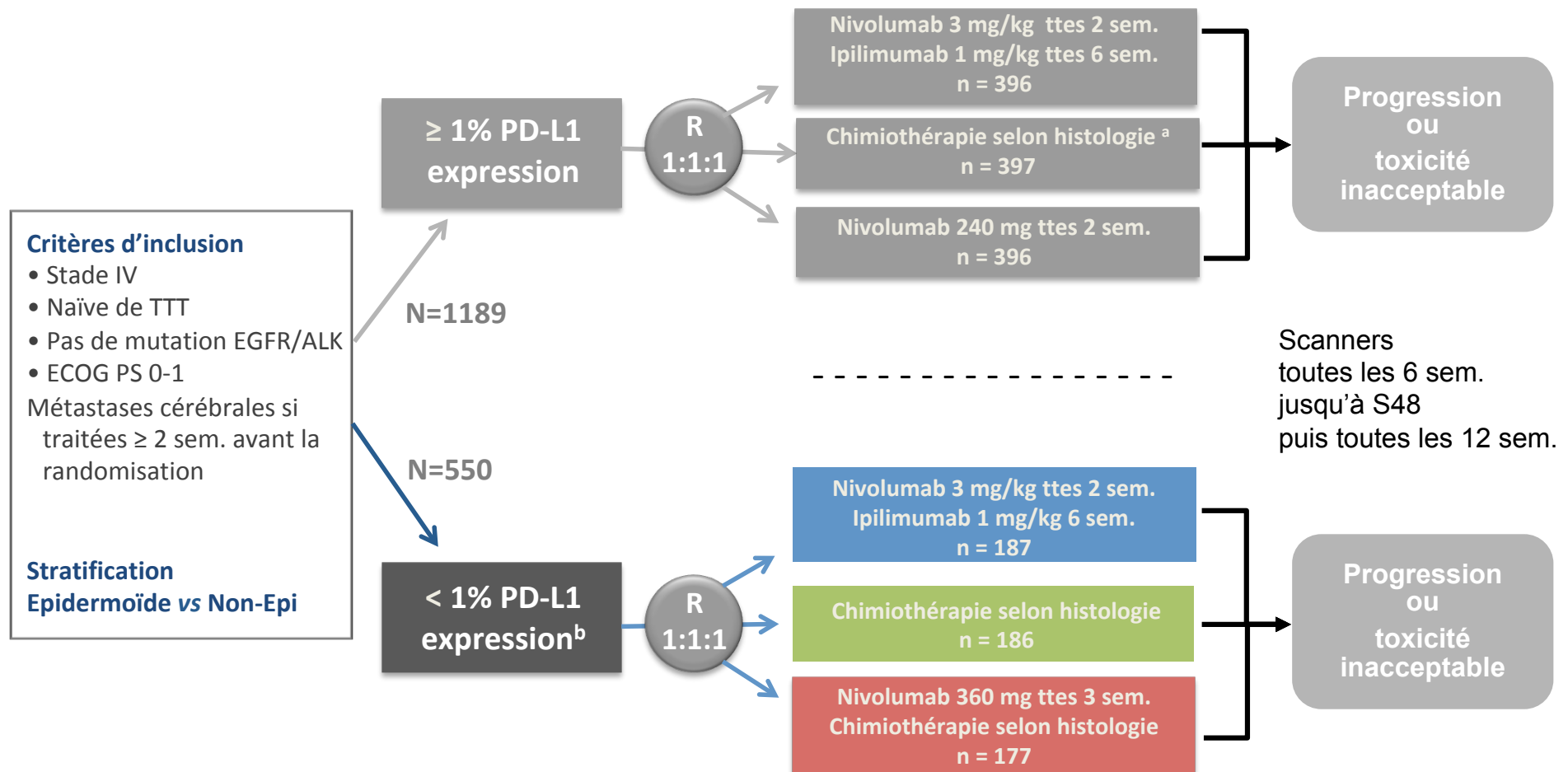
- **MESSAGE N°2 :**

- dans les CPNPC avec tous niveaux d'expression de PD-L1, les différentes associations chimio + anti-PD-1 (Pembrolizumab) ont démontré une supériorité vs la chimio seule en 1L
- Vrai pour les CBNPC non-épidermoïdes; moins net pour les CBNPC épidermoïdes
- Bénéfice moins net aussi avec l'association chimiothérapie + anti-PD-L1 (Atézolizumab) avec gain non significatif de SG (*IMPower131*) ? Problème du biomarqueur PD-L1 TC/IC ?!

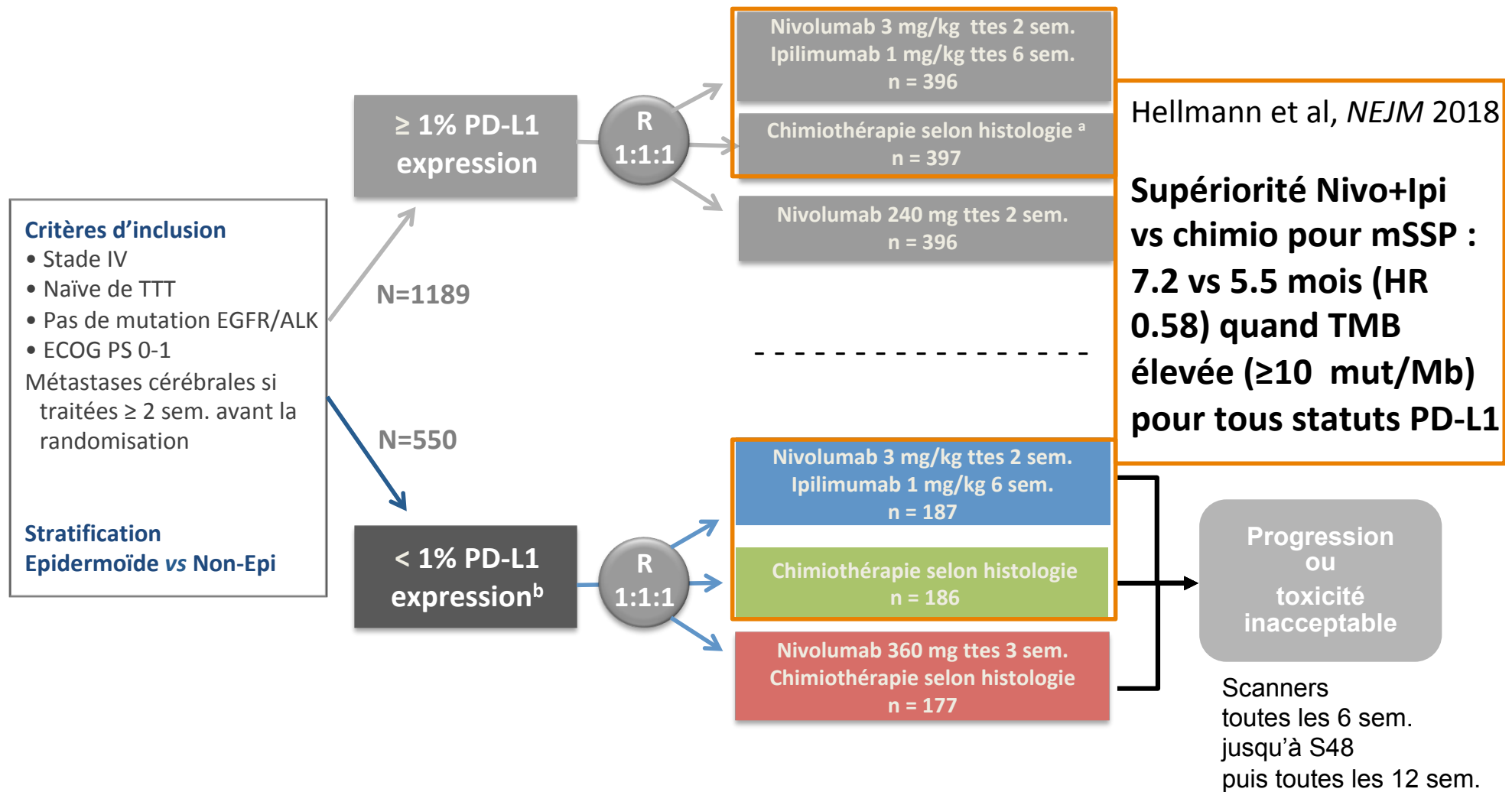
Quelles pistes de développement pour l'immunothérapie (ICI) en 1^{ère} ligne dans les CBNPC « avancés »

2. Combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (Nivolumab + Ipilimumab) vs chimiothérapie seule ou vs chimiothérapie + anti-PD-1 ; *place de la TMB ?*

Check-MATE 227 : schéma (compliqué!) de l'étude



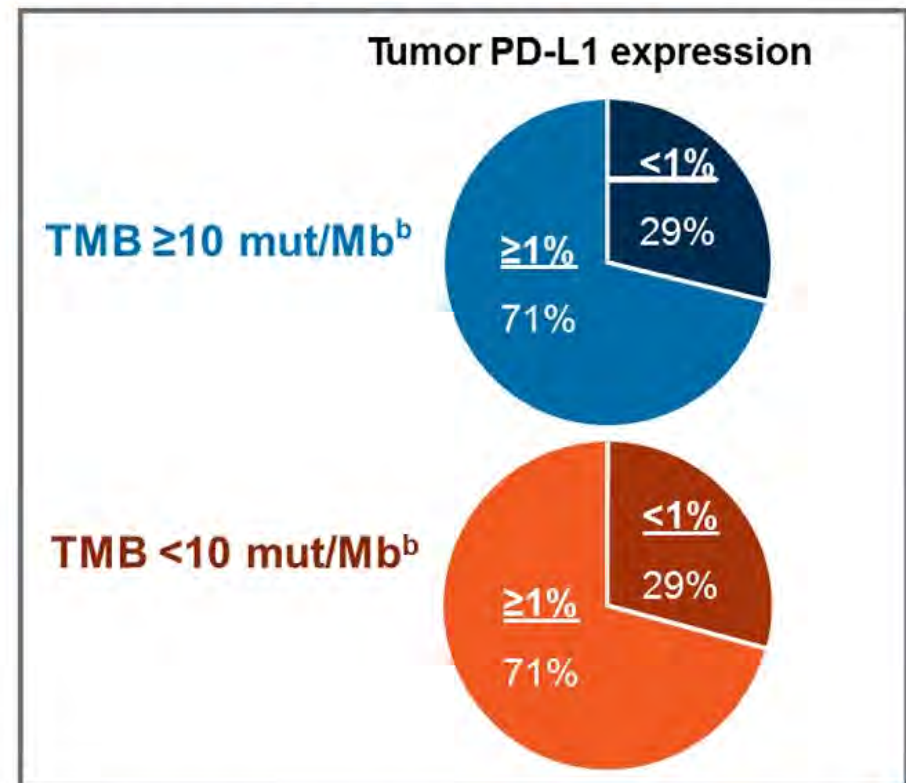
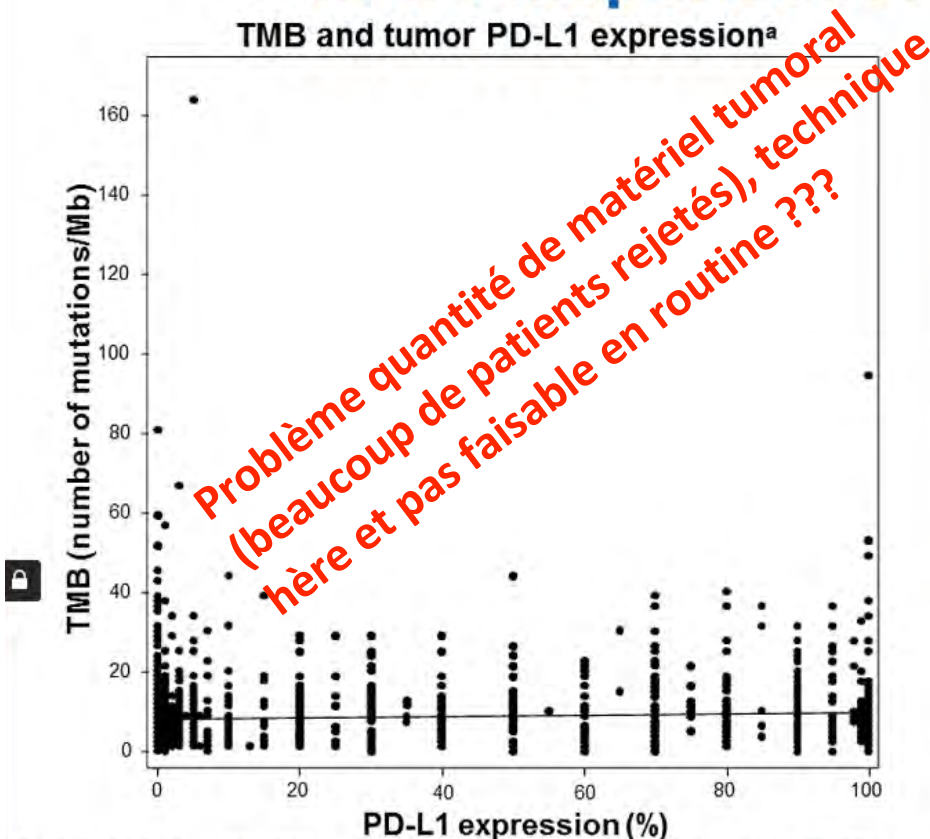
Check-MATE 227 : schéma (compliqué!) de l'étude



La charge mutationnelle tumorale (TMB), un marqueur indépendant du PD-L1 et utile pour cibler les bons candidats pour l'association Nivo+Ipi !?

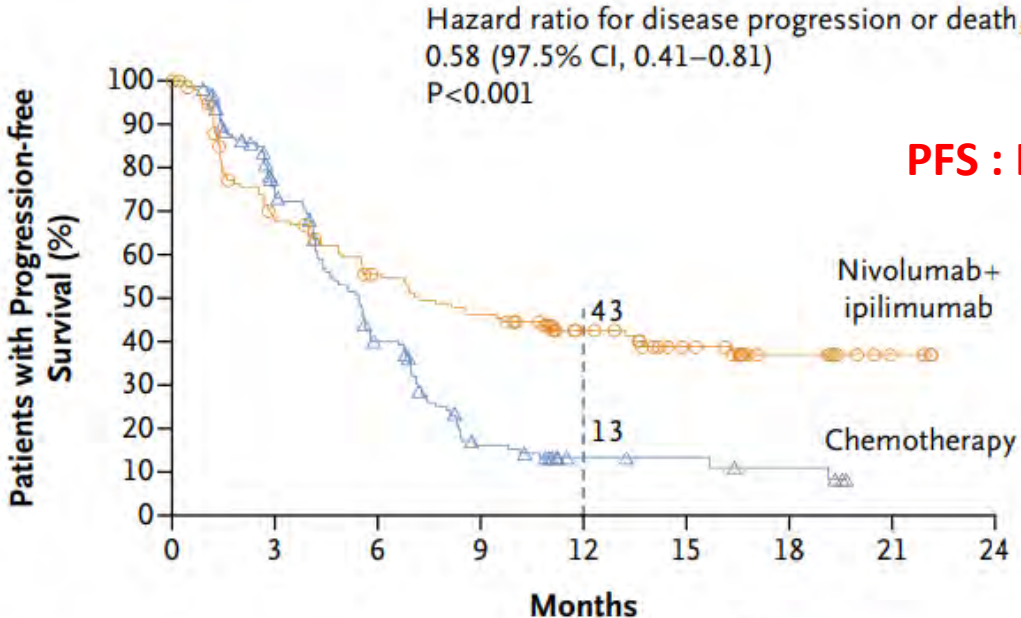
CheckMate 227: Nivo + Ipi in 1L NSCLC With High TMB (≥ 10 mut/Mb)

TMB and Tumor PD-L1 Expression Identify Distinct and Independent Populations of NSCLC



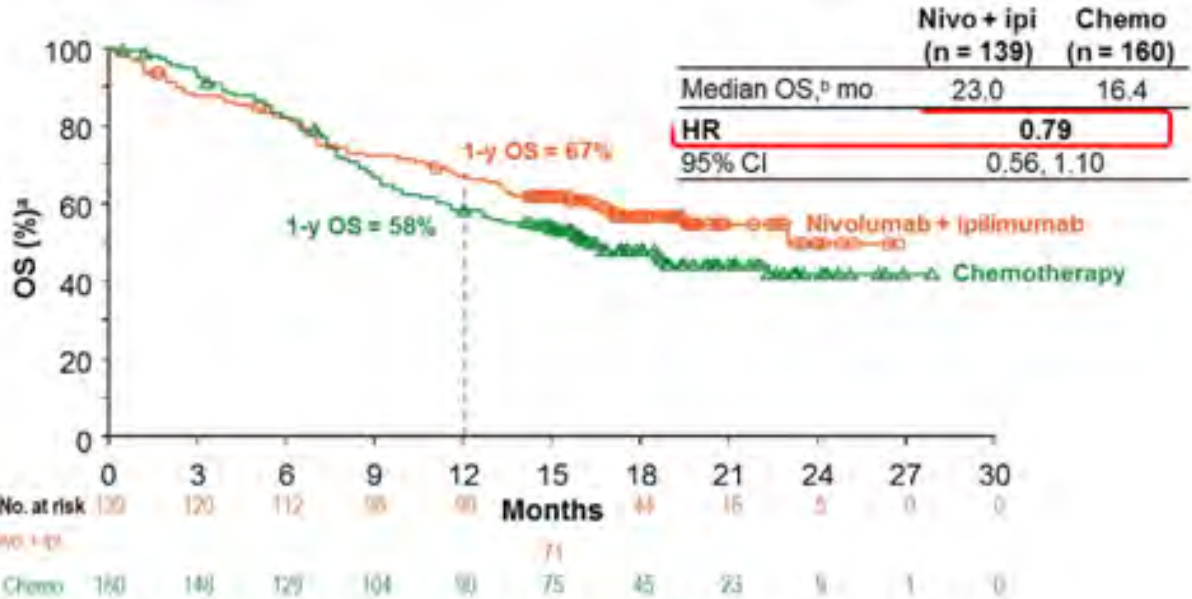
^aSymbols (dots) in the scatterplot may represent multiple data points, especially for patients with $< 1\%$ tumor PD-L1 expression. The black line shows the relationship between TMB and PD-L1 expression as described by a linear regression model; ^bAmong patients in the nivolumab + ipilimumab and chemotherapy arms; TMB ≥ 10 mut/Mb, n = 299; TMB < 10 mut/Mb, n = 380

CheckMate 227, TMB élevée ≥ 10 mut/Mb



PFS : HR=0.58 en faveur Nivo+Ipi vs Chimio

No. at Risk	Months				
	0	3	6	9	12
Nivolumab + ipilimumab	139	85	66	55	36
Chemotherapy	160	103	51	17	7

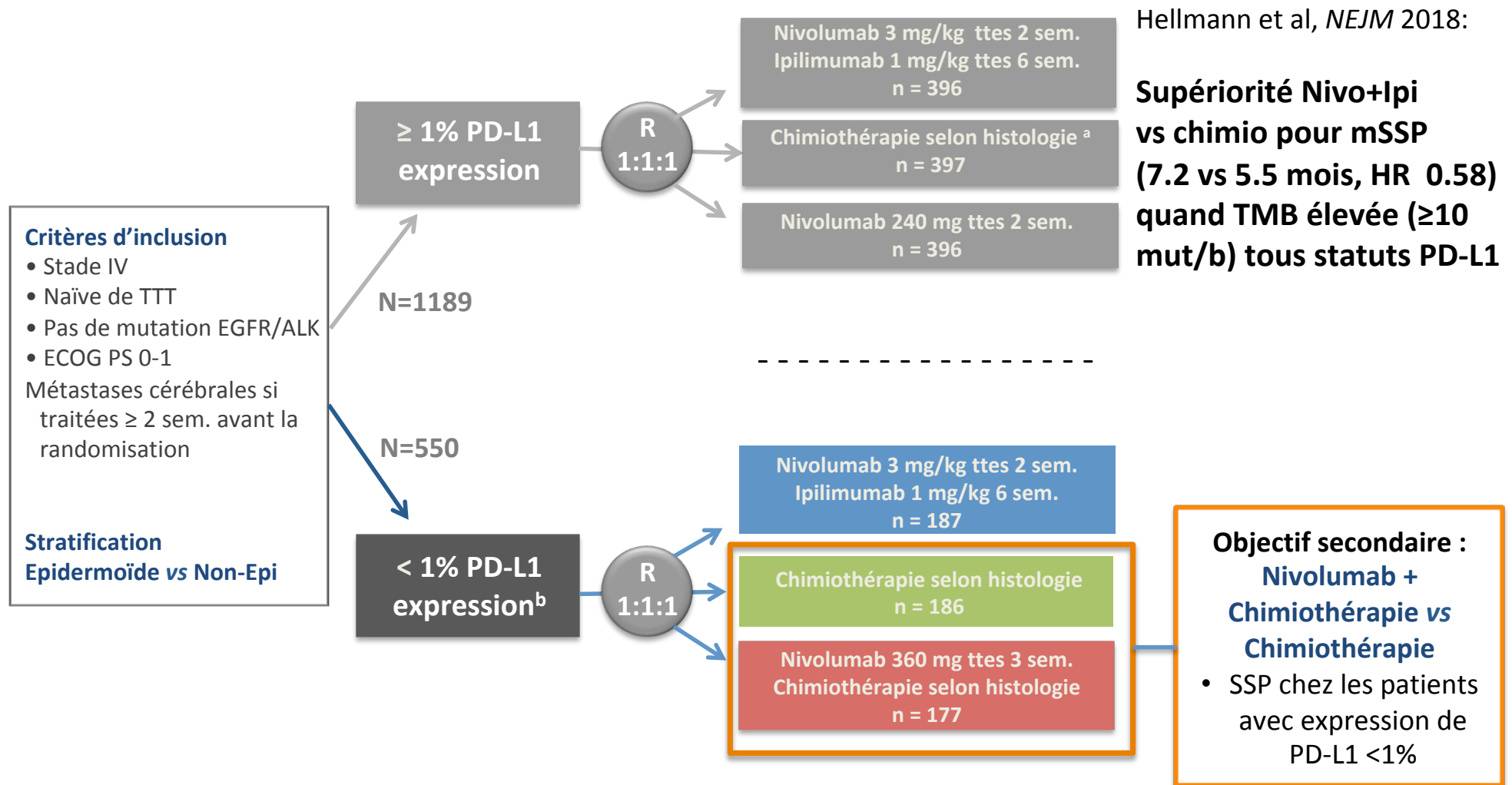


CheckMate 227 : effets secondaires liés au traitement les plus fréquents

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N=576)		Nivolumab (N=391)		Chemotherapy (N=570)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any event	433 (75.2)	180 (31.2)	251 (64.2)	74 (18.9)	460 (80.7)	206 (36.1)
Any serious event	138 (24.0)	102 (17.7)	42 (10.7)	30 (7.7)	79 (13.9)	61 (10.7)
Any event leading to discontinuation†	100 (17.4)	69 (12.0)	45 (11.5)	27 (6.9)	51 (8.9)	28 (4.9)
Rash	96 (16.7)	9 (1.6)	43 (11.0)	3 (0.8)	29 (5.1)	0
Diarrhea	94 (16.3)	9 (1.6)	44 (11.3)	3 (0.8)	55 (9.6)	4 (0.7)
Pruritus	81 (14.1)	3 (0.5)	30 (7.7)	0	5 (0.9)	0
Fatigue	76 (13.2)	8 (1.4)	43 (11.0)	2 (0.5)	105 (18.4)	8 (1.4)
Decreased appetite	73 (12.7)	3 (0.5)	25 (6.4)	0	110 (19.3)	6 (1.1)
Hypothyroidism	67 (11.6)	2 (0.3)	25 (6.4)	1 (0.3)	0	0

Mais attention aux toxicités, graves ou non, du Nivo+Ipi vs le Nivolumab seul voire vs la chimiothérapie -> rapport bénéfices/ risques à évaluer +++, place de la TMB en routine !?

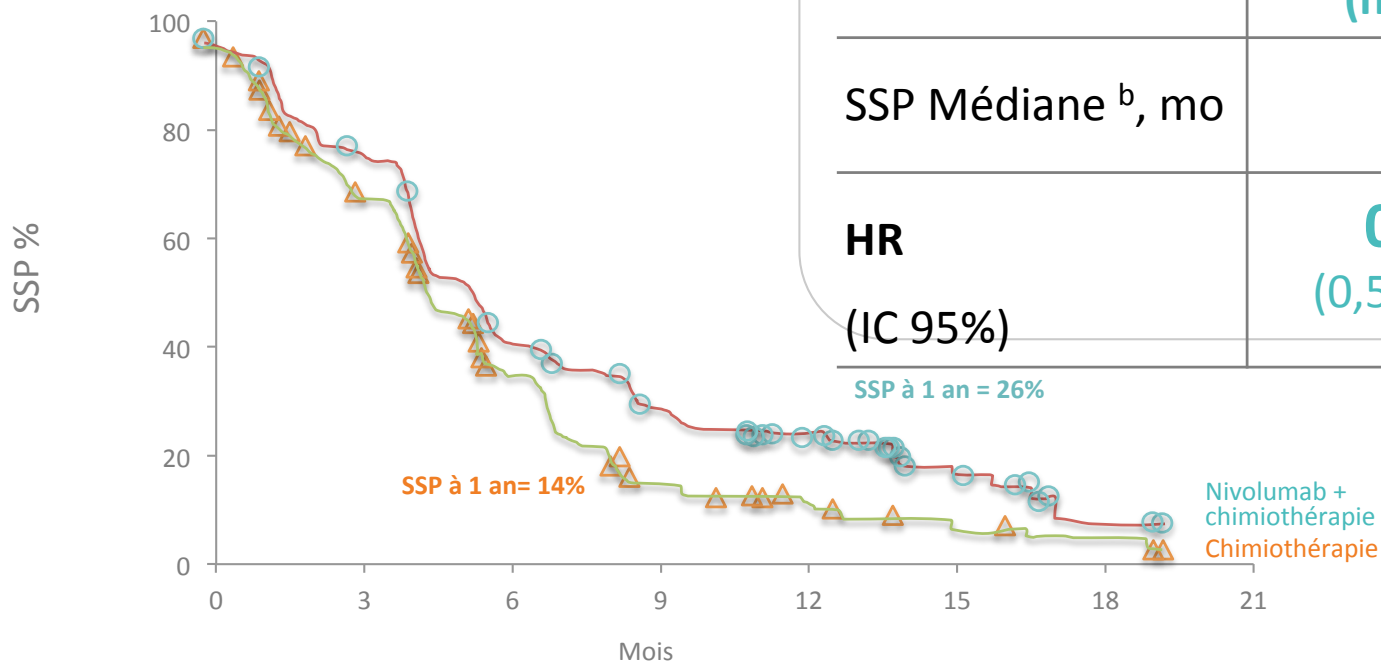
Check-MATE 227 : schéma (compliqué!) de l'étude



CheckMATE 227 : SSP Nivo+CT vs CT

Patients avec expression de PD-L1 négative (<1%)

Tous les patients (Epidermoïde et Non-Epidermoïde)



	Nivo. + chimio. (n=177)	Chimio. (n=186)
SSP Médiane ^b , mo	5,6	4,7
HR (IC 95%)	0,74 (0,58-0,94)	

No. À Risque		0	3	6	9	12	15	18	21
Nivo. + chimio.	177	134	72	48	31	13	2	0	
Chimio.	186	121	56	22	11	6	3	0	

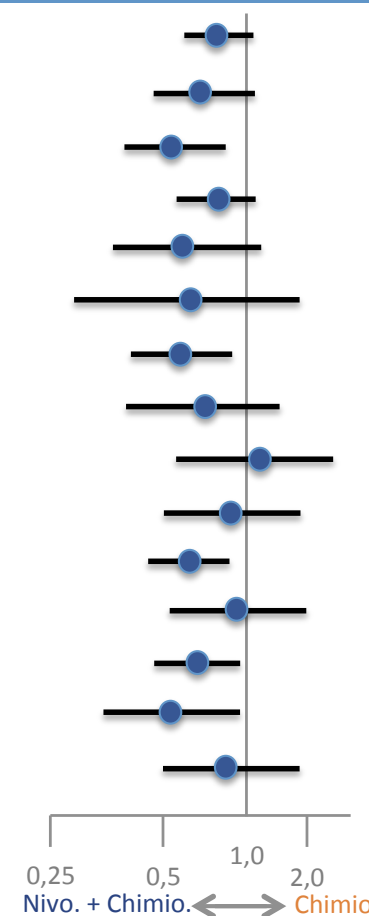
^aIC 95%: nivo + chimio (4.6, 6.7 mois), chimio (4.3, 5.6 mois)

^bDans le bras Nivo + ipi arm (n = 187), mediane (95% CI) PFS de 4.4 (3.1, 6.0), 12 mois-PFS était 29%, et HR vs chimio était 0.79 (0.62, 1.01)

CM227: SSP analyse de sous-groupes

Patients CBNPC avec expression de PD-L1 négative (<1%) traités par Nivo+Chimio versus Chimio seule

Sous-groupe :	Nivo + chimio.	Chimio.	HR non stratifié	HR non stratifié (IC 95%)
Global	177	186	0,71	
<65 ans	91	98	0,59	
≥65 ans	86	88	0,85	
Homme	130	125	0,70	
Femme	47	61	0,70	
Amérique du Nord	25	15	0,65	
Europe	90	92	0,59	
Asie	36	43	0,72	
Reste du monde	26	36	1,12	
ECOG PS 0	59	57	0,88	
ECOG PS 1	117	127	0,64	
Epidermoïde	43	46	0,92	
Non- Epidermoïde	134	140	0,68	
TMB élevé (≥10 mut/ Mb)	43	48	0,56	
TMB bas (<10 mut/Mb)	54	59	0,87	



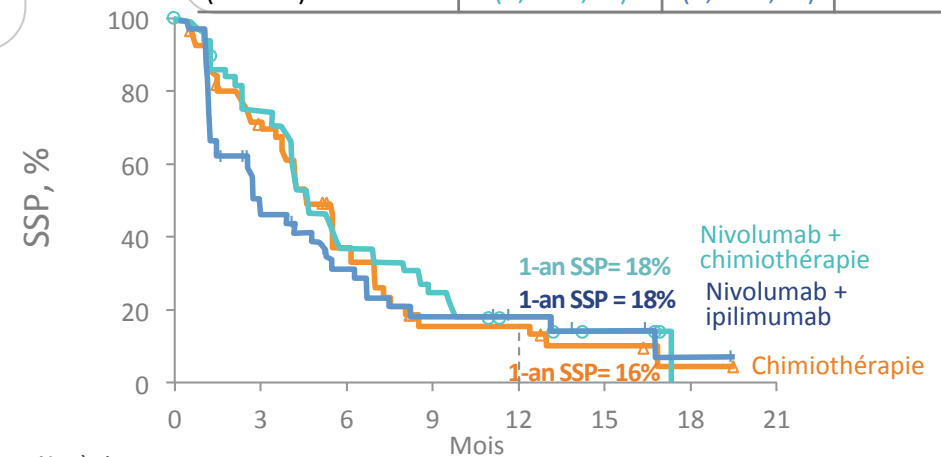
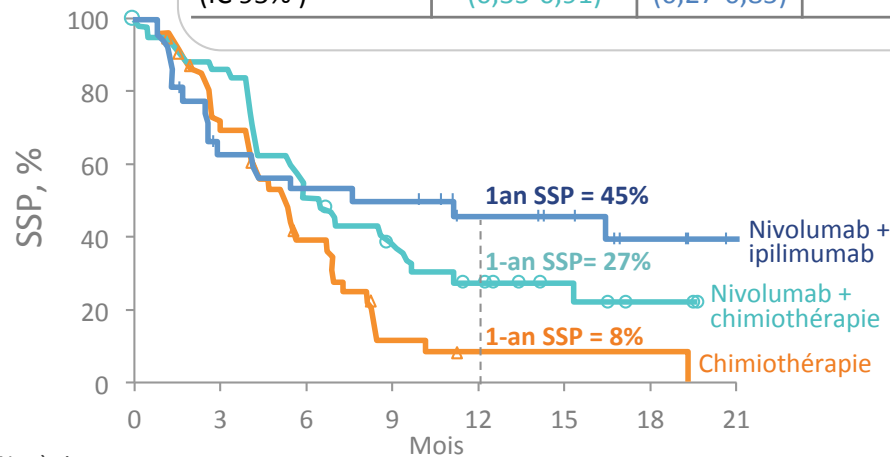
SSP : Nivo+CT vs Nivo+Ipi vs Chimio selon la TMB chez les patients PD-L1 négatif (<1%)

TMB ≥ 10 mut/Mb et expression de PD-L1 < 1%

TMB < 10 mut/Mb et expression de PD-L1 < 1%

	Nivo + chimio (n=43)	Nivo + ipi (n=38)	Chimio (n=48)
SSP médiane, mo.	6,2	7,7	5,3
HR (vs chimio.) (IC 95%)	0,56 (0,35-0,91)	0,48 (0,27-0,85)	

	Nivo + chimio (n=43)	Nivo + ipi (n=38)	Chimio (n=48)
SSP médiane ^b , mo	4,7	3,1	4,7
HR (vs chimio.) (95% CI)	0,87 (0,57-1,33)	1,17 (0,76-1,81)	



No. à risque	0	3	6	9	12	15	18	21
Nivo. + chimio	43	36	21	14	9	5	2	0
Nivo + ipi	38	20	16	15	10	8	4	1
Chimio	48	30	16	4	1	1	1	0

No. à risque	0	3	6	9	12	15	18	21
Nivo + chimio	54	38	19	13	6	3	0	0
Nivo + ipi	52	22	12	7	5	3	1	0
Chimio	59	39	16	6	6	3	1	0

^a IC95% : nivo + chimio (4,3-9,1 mo), nivo + ipi (2,7-NR mo), chimio (4,0-6,8 mo).

^b IC95% : nivo + chimio (4,2-6,9 mo), nivo + ipi (1,6-5,4 mo), chimio (3,9-6,2 mo).

La vague ou plutôt le raz-de-marée de l'immunothérapie se poursuit dans les CBNPC avancés (métastatiques), non mutés (2)

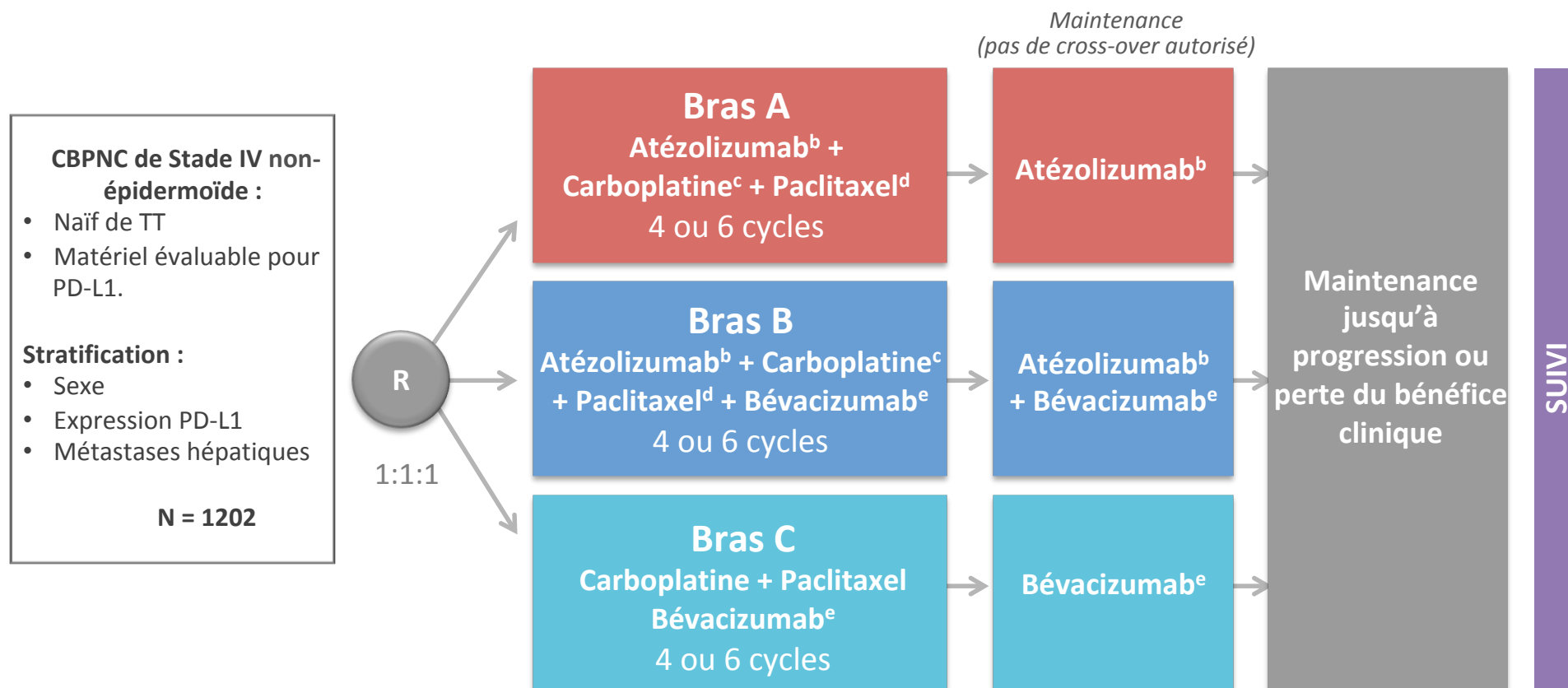
- **MESSAGE N°3** : selon l'essai CA 227 (un peu compliqué de design) (ASCO 2018)
 - Bénéfice de survie avec l'association d'ICI = Nivo + Ipi vs chimio si la TMB est élevée (≥ 10 mut/Mb) dans les CBNPC indépendamment du niveau d'expression de PD-L1 et toutes histologies
 - Ce bénéfice de Nivo+Ipi en SSP semble aussi supérieur à la combinaison chimio + Nivolumab (elle-même supérieure à la chimio seule) chez patients PD-L1 négatifs si TMB élevée (analyse prudente...)
 - Validation et faisabilité du TMB en routine ? (quantité matériel, technique...)

Quelles pistes de développement pour l'immunothérapie (ICI) en 1^{ère} ligne dans les CBNPC « avancés » ?

3. Association doublet chimio + anti-VEGF (Bevacizumab) et/ou anti-PD-L1 (Atezolizumab) vs chimio seule;
score « immuno » : T-effector (Teff) gene signature expression

Rationnel : combinaison quadruple pour cumuler les bénéfices (et les toxicités!) de l'anti-VEGF (anti-angiogénique mais aussi effets immunostimulants) et de l'immunothérapie avec la chimio (induction PD-L1 expression et mort cellulaire tumorale immunogène par chimio + Beva)

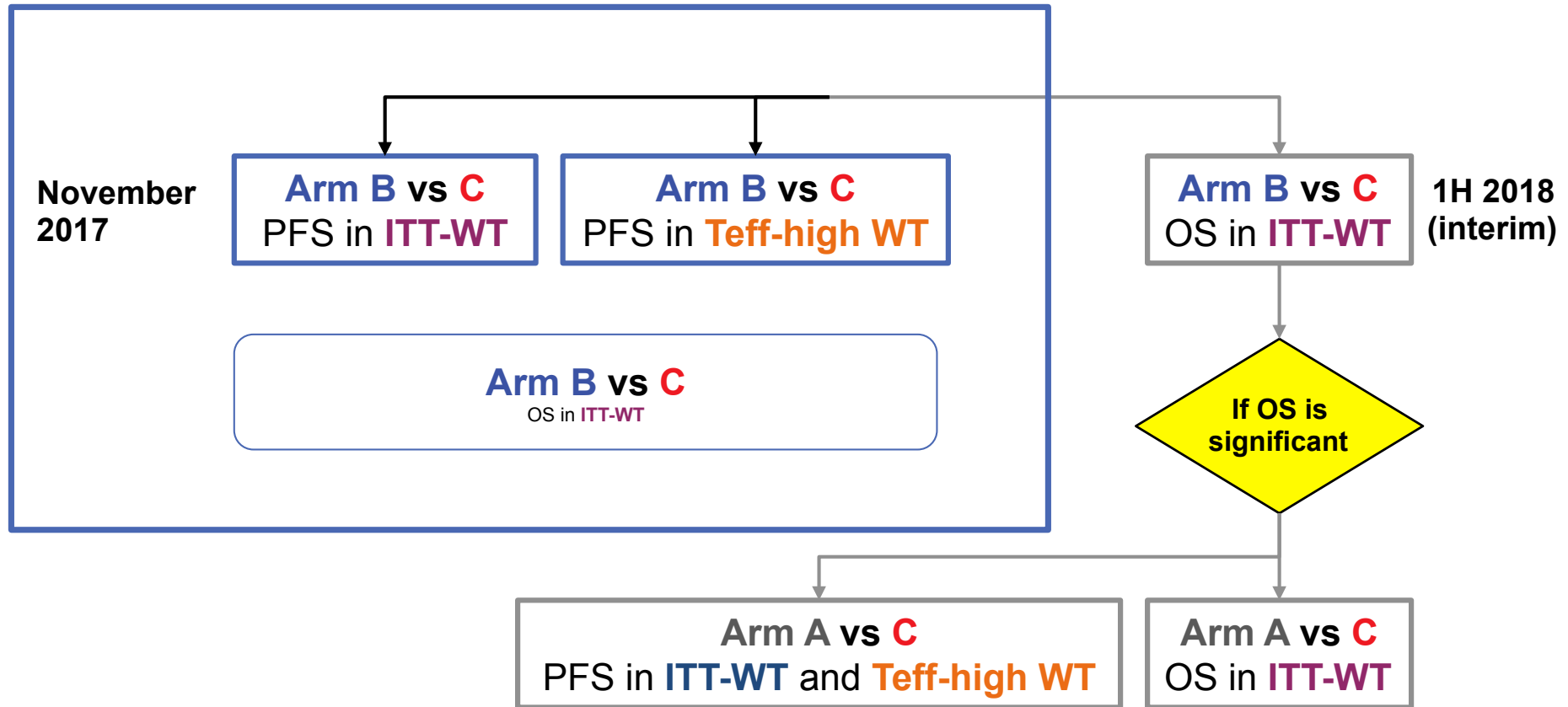
IMpower150: schéma de l'étude



^a Patients avec mutation de l'EGFR ou réarrangement ALK devait avoir progressé ou avoir une intolérance à un TKI validé en 1^{ère} ligne

^b Atezolizumab : 1200 mg IV/3 sem. ^c Carboplatine : AUC 6 IV /3 sem. ^d Paclitaxel : 200 mg/m² IV/3 sem. ^e Bevacizumab : 15 mg/kg/IV /3 sem

Statistical testing plan for the co-primary endpoints in IMpower150



Arm A: atezo + CP

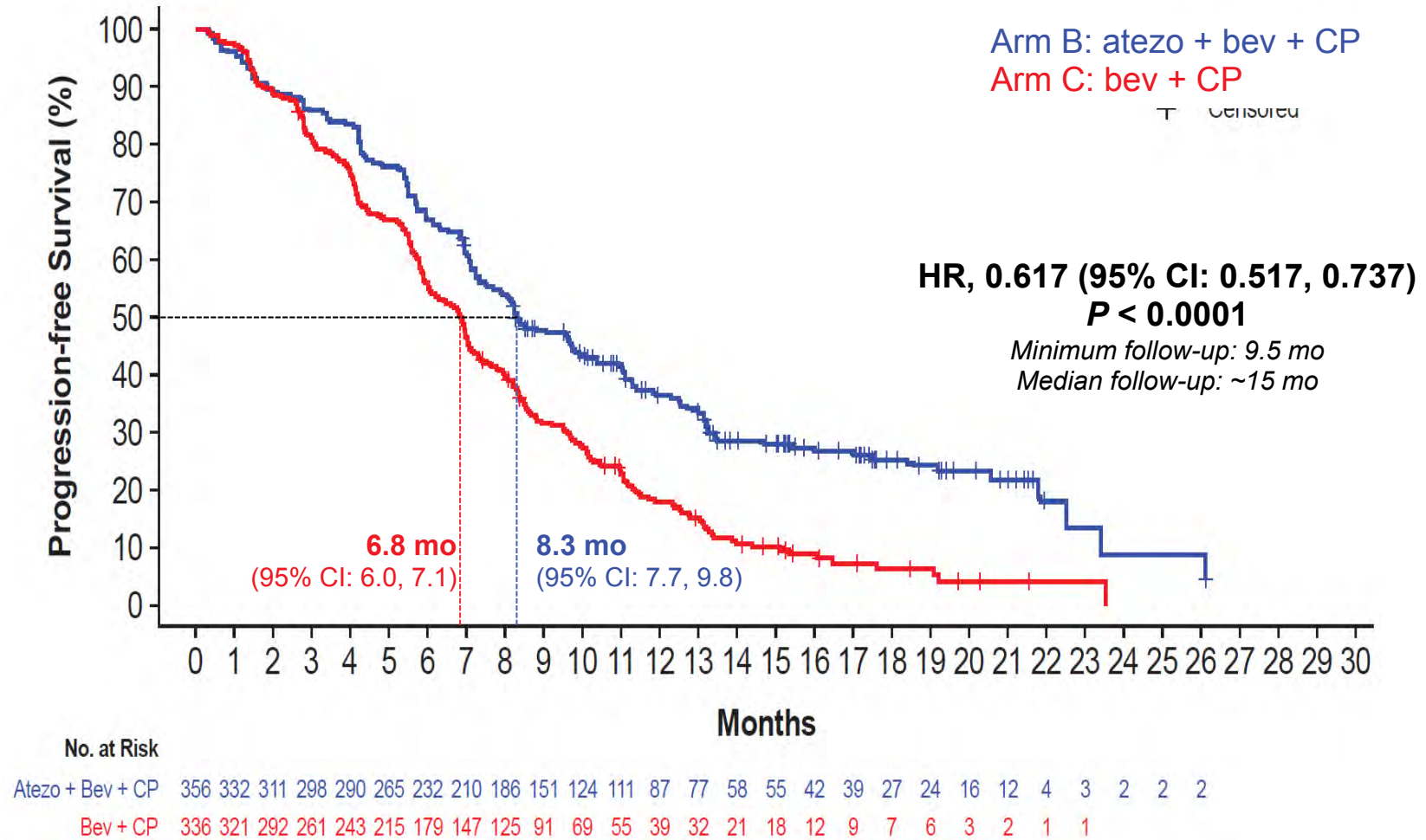
Arm B: atezo + bev + CP

Arm C: bev + CP (*control*)

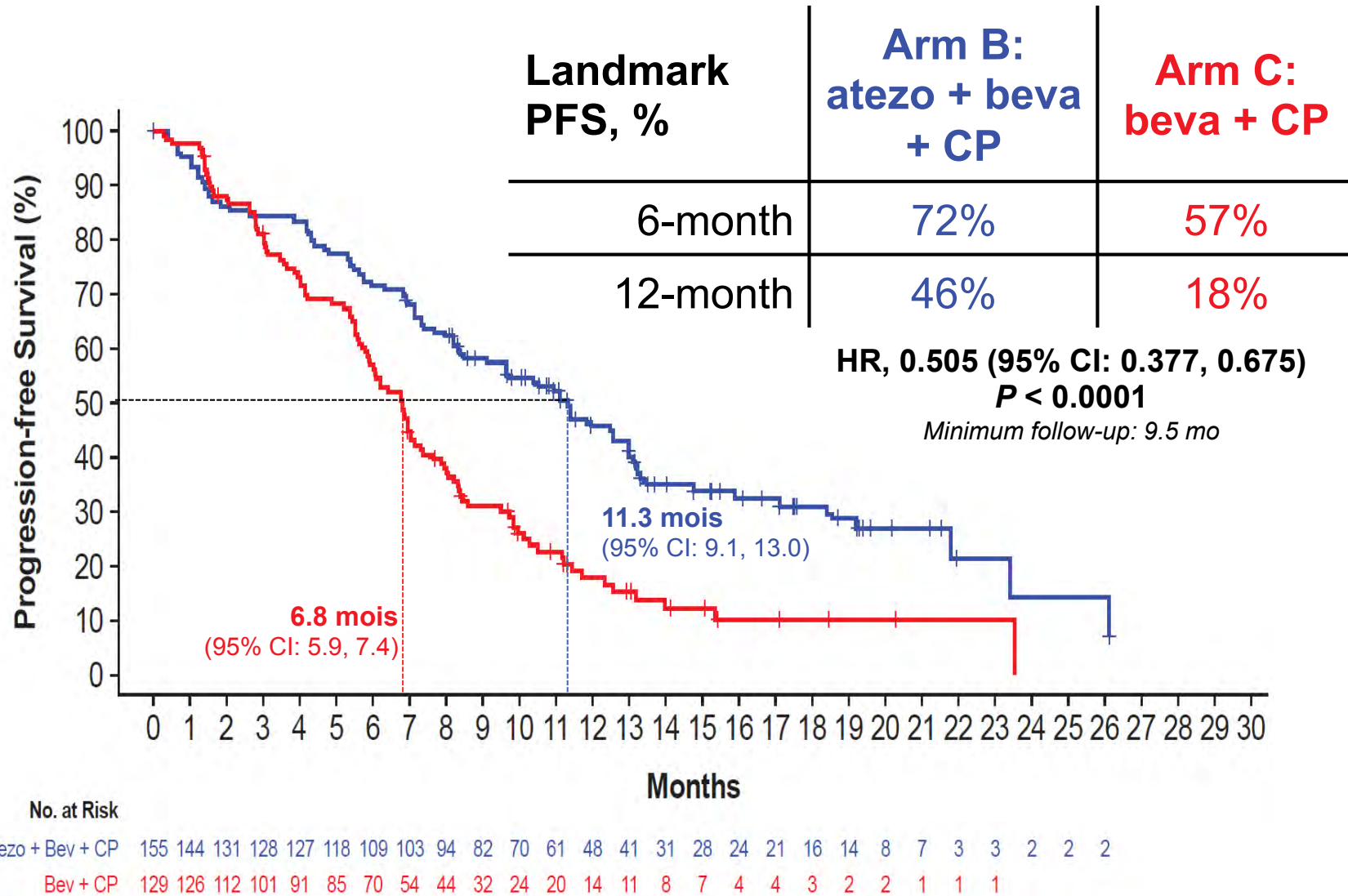
Biomarqueurs dans l'essai IMpower150

- IMpower150 a permis d'évaluer de multiples stratégies pour améliorer la SSP, incluant l'expression de la signature de gènes "T-effector" (Teff) et le marqueur tumoral PD-L1 en IHC
- La signature de gènes "Teff" est définie par l'expression en ARNm de 3 gènes (*PD-L1*, *CXCL9* et *IFN γ*) et permet d'évaluer l'expression de PD-L1 et une immunité pré-existante
 - Dans l'essai OAK, la signature Teff est apparue plus sensible comme biomarqueur du bénéfice de SSP par Atézolizumab vs docetaxel que l'expression de PD-L1 par IHC¹
- L'expression de PD-L1 était étudiée en IHC avec l'Ac SP142, comme défini dans l'essai de Phase III OAK (Atézo vs docetaxel)²

IMPower 150 (ESMO 2017) INV-assessed PFS in ITT-WT (Arm B vs Arm C)

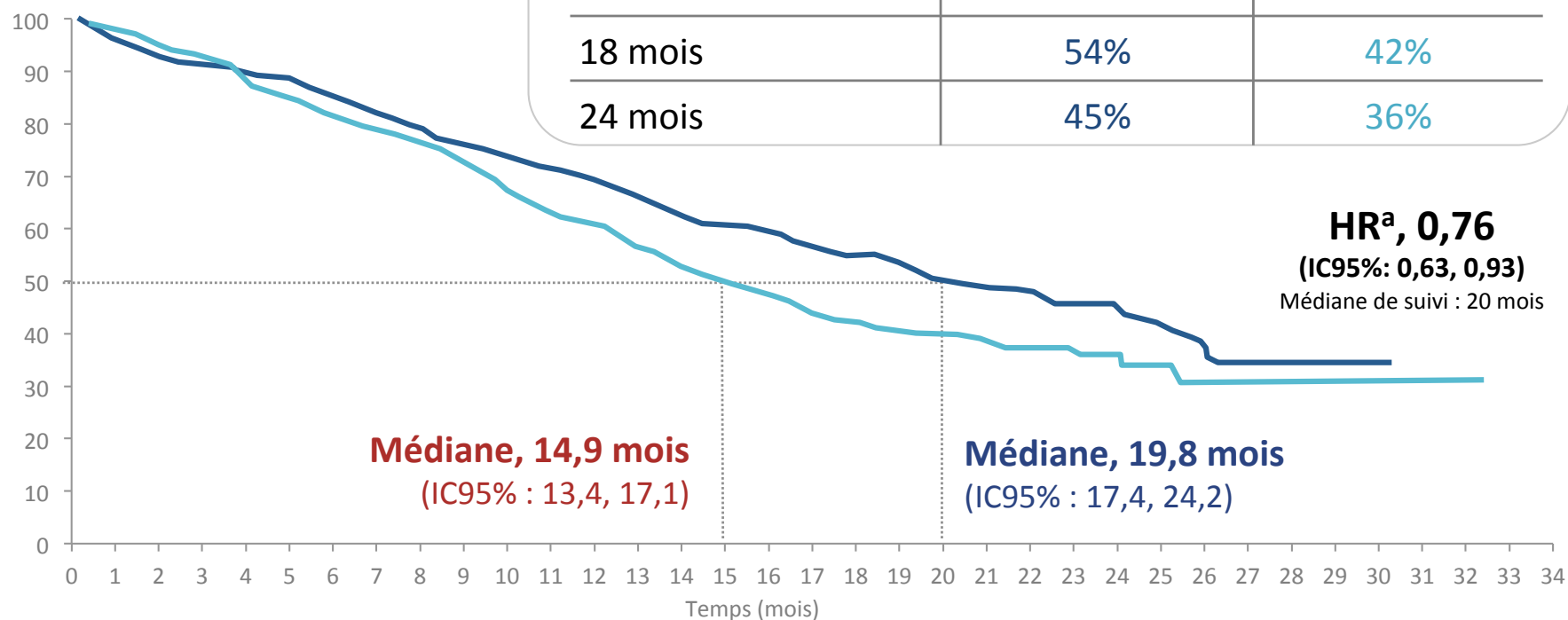


INV-assessed PFS in Teff-high WT (Arm B vs Arm C)



SG en ITT (Bras B vs Bras C)

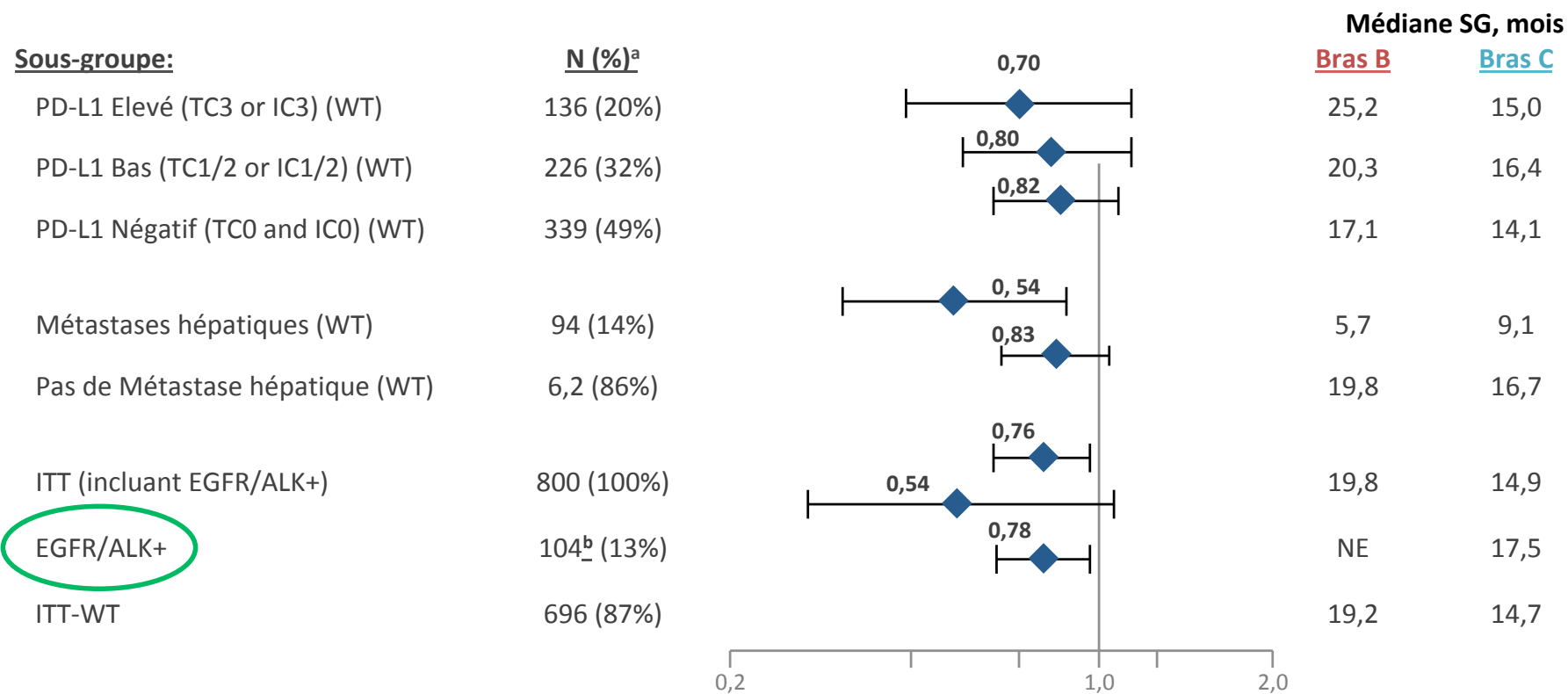
SG selon Landmark, %	Bras B : Atezo + beva + CP	Bras C : Beva + CP
12 mois	68%	61%
18 mois	54%	42%
24 mois	45%	36%



No. At risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Atezo+Bev+CP	400	380	367	361	351	347	333	320	308	297	288	281	265	244	208	185	162	147	130	112	93	73	62	45	38	32	18	10	2	2	2				
Bev+CP	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1	1		

- Un bénéfice significatif en OS avec l'atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapie vs bevacizumab + chimiothérapie a été observé chez tous les patients

SG en sous groupes (Bras B vs Bras C)



WT= patients sans addiction oncogénique

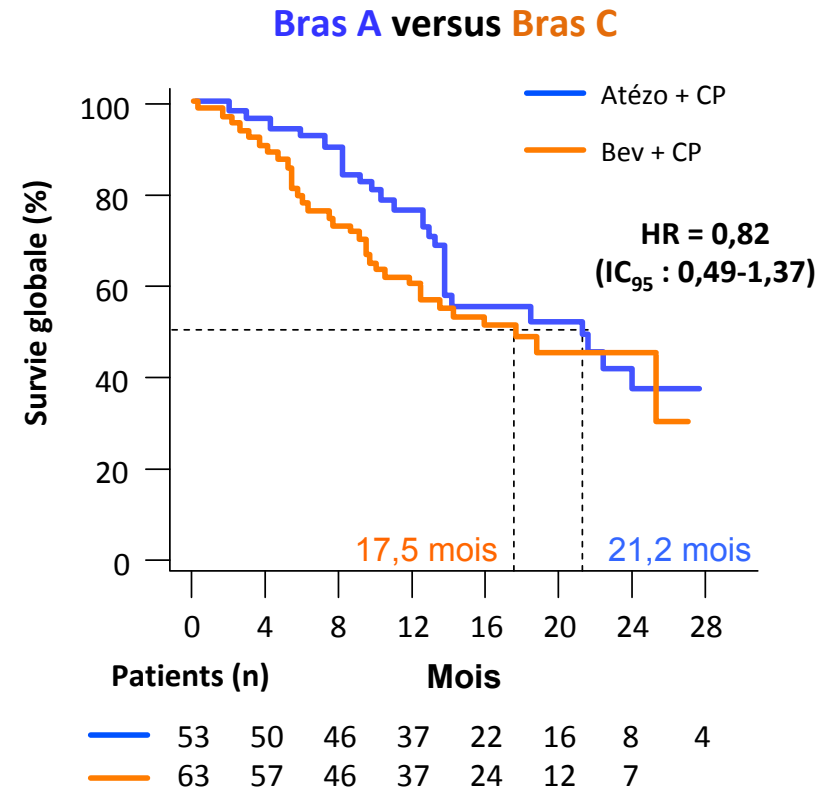
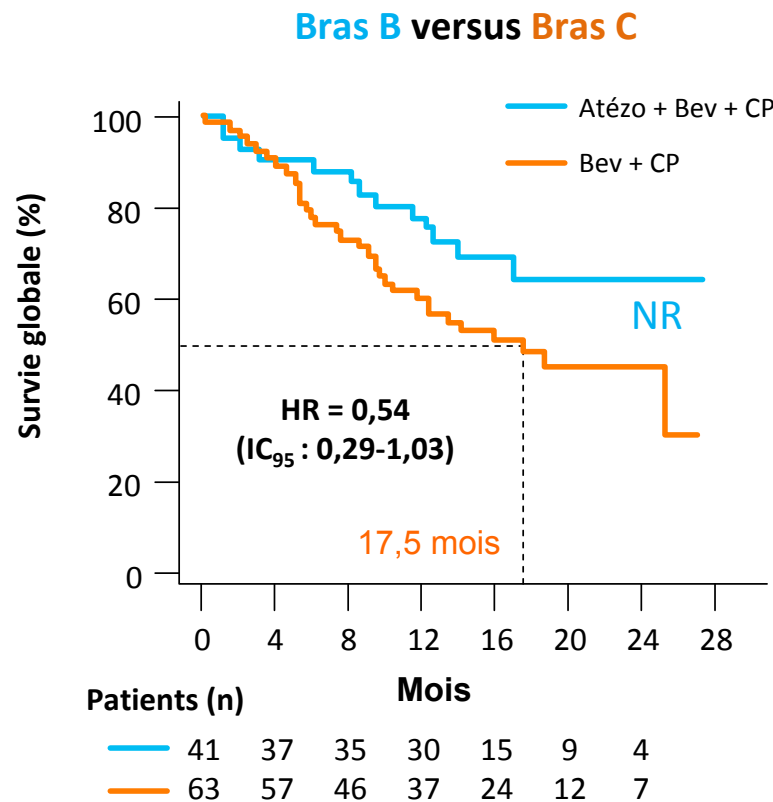
NE : Non-Estimé

^a Prévalence % d'expression PD-L1 et métastases hépatiques sur ITT des patients WT (n=696); prévalence en ITT, EGFR/ALK+, et ITT-WT en ITT (n=800)

^b 1 patient avec deletion de l'exon 19 de l'EGFR et a été également testé positif pour ALK par le laboratoire central. ^c Stratification de l'HR pour ITT et ITT-WT; non stratifié HR pour tous les autres sous-groupes.

IMpower150 (phase IIIr) : atézolizumab + chimiothérapie +/-bévacicumab et chimio + béva en 1^{ère} ligne des CBNPC non épidermoïdes

L'ajout de bévacizumab à l'atézolizumab et à la chimiothérapie améliore la SG des patients EGFR/ALK+



La vague ou plutôt le raz-de-marée de l'immunothérapie se poursuit dans les CBNPC avancés (métastatiques), non mutés

- **MESSAGE N°4** (*IMpower 150*) (*ASCO 2018*):
 - l'association chimio +Bevacizumab +Atézolizumab était supérieure à la combinaison chimio +Bevacizumab pour la SSP et la SG en ITT, gain majoré chez les CPNPC avec score « Teff » élevé, et pour tous niveaux d'expression de PD-L1
 - Intérêt maintenu aussi de la quadruple association chez les patients avec addiction oncogénique vs chimio; plus net qu'avec Atézo+chimio vs chimio seule : alternative en cas d'échec des TKI !?

Synthèse à l'ASCO 2018 et au-delà...

Trial		PFS / OS (months)	PFS HR in PD-L1 neg.	Toxicities Grade 3-5
KEYNOTE-024 PD-L1 \geq 50%	Pembro	10.3 30	NA	27 vs 53%
	Plat/Pem or Gem or Pacli	6 14.2		
KEYNOTE-042 PD-L1 \geq 1%	Pembro	5.4 16.7	NA (in 1-49%: 0.92, NS)	18 vs 41%
	Plat/Pem or Pacli	6.5 12.1		
IMPower150 Non-squamous	Atezo + Beva + Plat/Pacli	8.3 19.2	0.72	59 vs 50%
	Plat/Pacli	6.8 14.4		
KEYNOTE-189 Non-squamous	Pembro + Plat/Pem	8.8 21.5	0.59	67 vs 65%
	Plat/Pem	4.9 11.3		
KEYNOTE-407 Squamous	Pembro + Plat/Pacli or NabPacli	6.4 15.9	0.68	70 vs 68%
	Plat/Pacli or NabPacli	4.8 11.3		
CheckMate 227 TMB \geq 10mut/Mb	Nivo + Ipi	7.2 23	0.48	31 vs 36%
	Plat/Pem or Gem	5.4 16.4		

IMPower 131 Squamous	Atézo + Carbo+(Nab)Pacli	6.3 14.0	0.81	68% vs 57% (ACnP vs CnP)
	Carbo+(Nab)Pacli	5.6 13.9		
IMPower 132 Non-squamous	Atézo + Carbo/Cis+Pem	7.6 18.1	0.45	69% vs 59%
	Carbo/Cis+Pem	5.2 13.6		

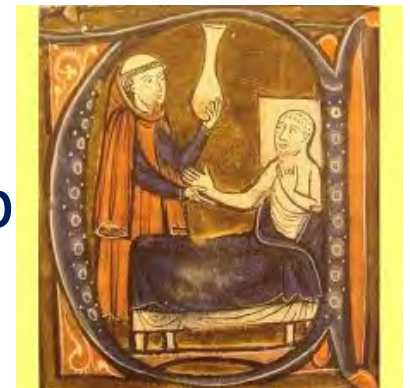
En résumé pour les CBNPC avancés, sans driver oncogénique, fin 2018... ... on est sortis de la Préhistoire !...



- **PD-L1 \geq 50%** : Pembrolizumab seul +++... ou Pembro + chimiothérapie si PD-L1<90% ? voire Nivo+Ipi si TMB élevée ?
- **PD-L1 < 50%** :
 - immunothérapie + chimiothérapie
 - Nivo+Ipi si TMB élevée
- **PD-L1 négatif (<1%) et TMB basse (<10 mut/Mb)** : chimio seule ? Ou plus anti-PD-1/PD-L1 (++ si Non-épidermoïde) ? Ou chimio+Bévacizumab+Atézolizumab si Non-épidermoïde ?

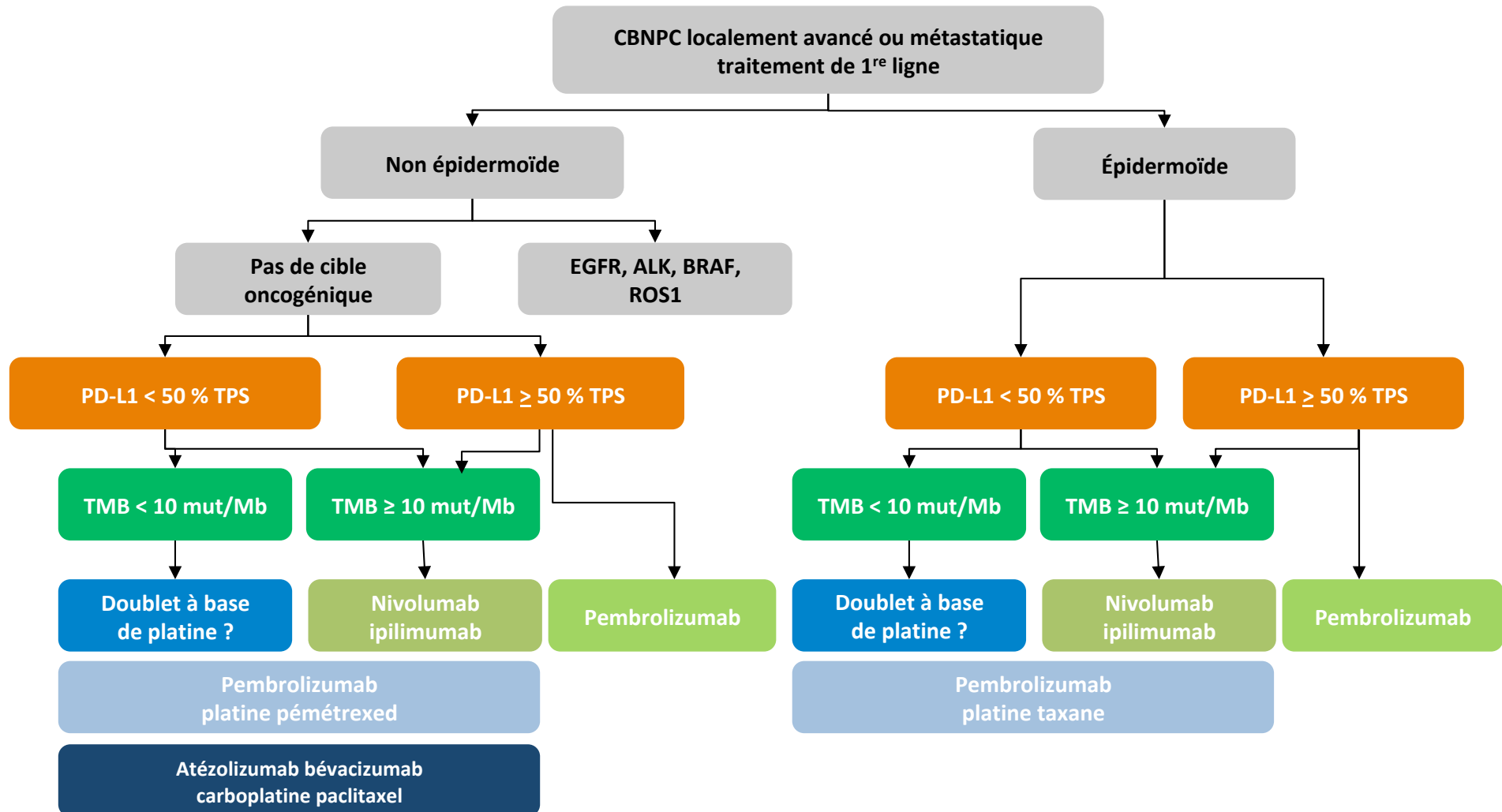


... mais on est encore au Moyen-âge
de l'Immuno-Oncologie car beaucoup
de questions encore en suspens !



Algorithme décisionnel en 1^{re} ligne des CBNPC

À la fin de l'ASCO 2018...



Perspectives : sortir du Moyen-Age de l'IO !

Beaucoup de questions clés pour les futurs essais cliniques et la pratique

- **Problèmes = financier et toxicités: ↑ avec combinaisons !**
Formation+++ (DU IO Lille; IGR...), réseaux de spécialistes, RCP...
- **Biomarqueurs prédictifs de l'efficacité/toxicité** : recherche d'autres marqueurs que PD-L1 (en routine) et TMB (pas en routine) → « **immunomonitoring** » : Teff, autres immunoscores... Microbiome !



Perspectives : sortir du Moyen-âge de l'IO !

(2)

Beaucoup de questions clés pour les futurs essais cliniques et la pratique

- Identifier d'autres stratégies et combinaisons synergiques
- Place du bévacizumab en association avec chimio et ICI ?
- Quel type de chimiothérapie à utiliser avec l'immunothérapie : paclitaxel, nab-paclitaxel, pémétréxed (↑ expression PD-L1)...?
- Séquence de l'immunothérapie dans le temps ?
Durée optimale du traitement ?

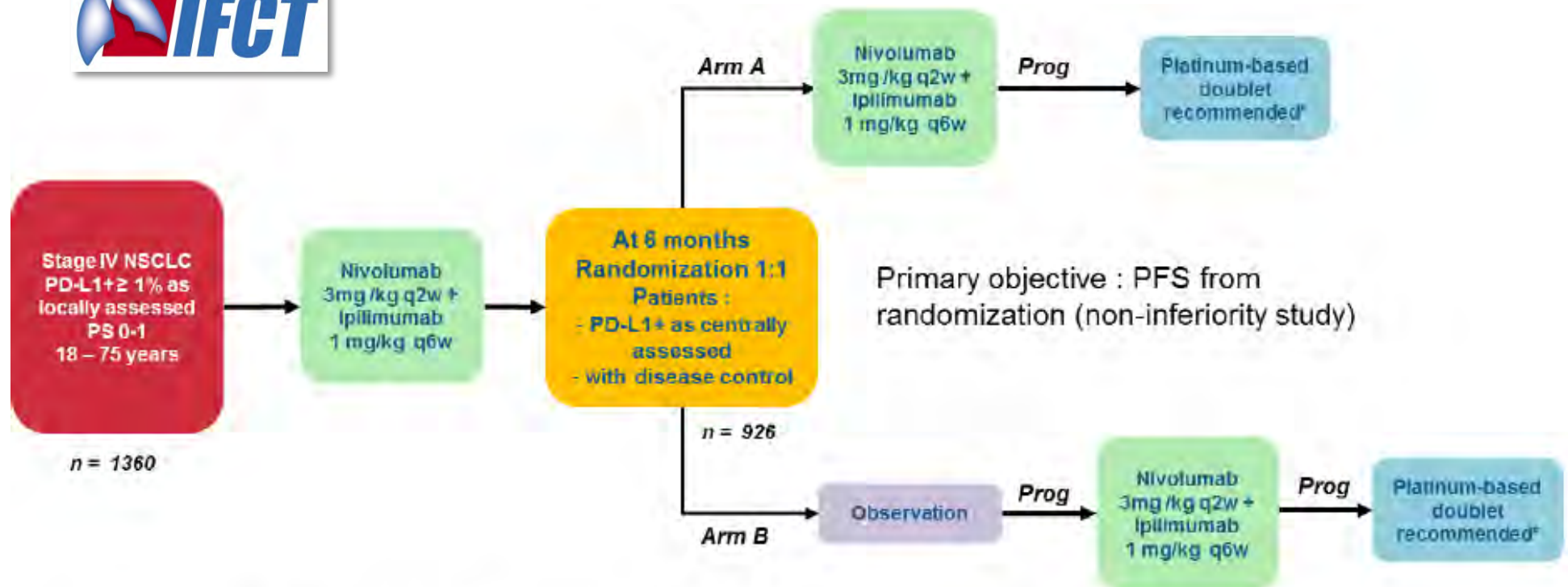
-> « Stop and go » : essai DICIPLE IFCT

(coordinateur : Pr G Zalcman)



Code	IFCT-1701 DICIPLE Double Immune Checkpoint Inhibitors in PD-L1 positive stageIV non-small cell Lung cancer
N° Eudract	2017-002540-33

Investigateur coordinateur : Pr Gérard ZALCMAN; investigatrice coordinatrice associée : Dr Anne-Claire TOFFART



Etude de phase III randomisée, comparant une continuation du doublet d'immunothérapie Nivolumab-Ipilimumab jusqu'à progression à une observation chez des patients naïfs de traitement présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) PD-L1 positif après un traitement d'induction par Nivolumab-Ipilimumab.

Objectif principal

- Démontrer que la survie sans progression à partir de la date de randomisation n'est pas statistiquement différente entre le bras A standard et le bras B « stop and go ».

Perspectives: : sortir du Moyen-Age de l'IO !

(3)

Beaucoup de questions clés pour les futurs essais cliniques et la pratique

- Impact de la corticothérapie systémique, des ATB...
- Quid des populations « fragiles »: âgées, PS 2 ?
- Vaincre les résistances (primitives ou acquises) aux ICI (modèle du Mélanome malin...)
- Quelle place aussi de l'immunothérapie pour les patients avec driver oncogénique (EGFR, ALK...)? → IMPower 150, données de l'étude ImmunoTarget (*Mazières et al, ASCO et WCLC 2018*)...



Merci de votre attention !