institutCurie

Institut du thorax
Curie - Montsouris

Quelle stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques et avec quels biomarqueurs?

Pr. Nicolas Girard

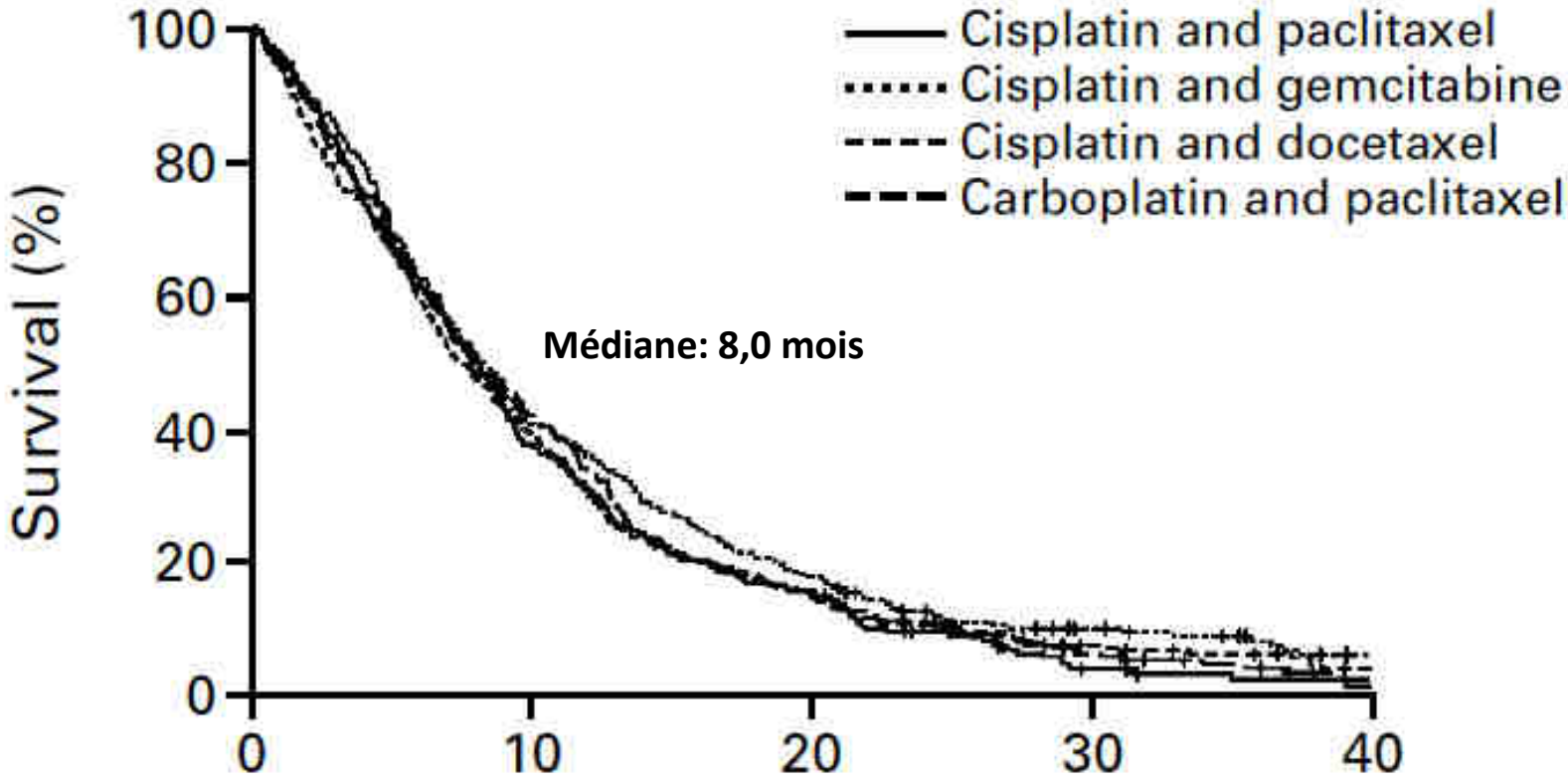
Université Claude Bernard Lyon 1

Quelle stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques et avec quels biomarqueurs?

Quelle stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques et avec quels biomarqueurs?

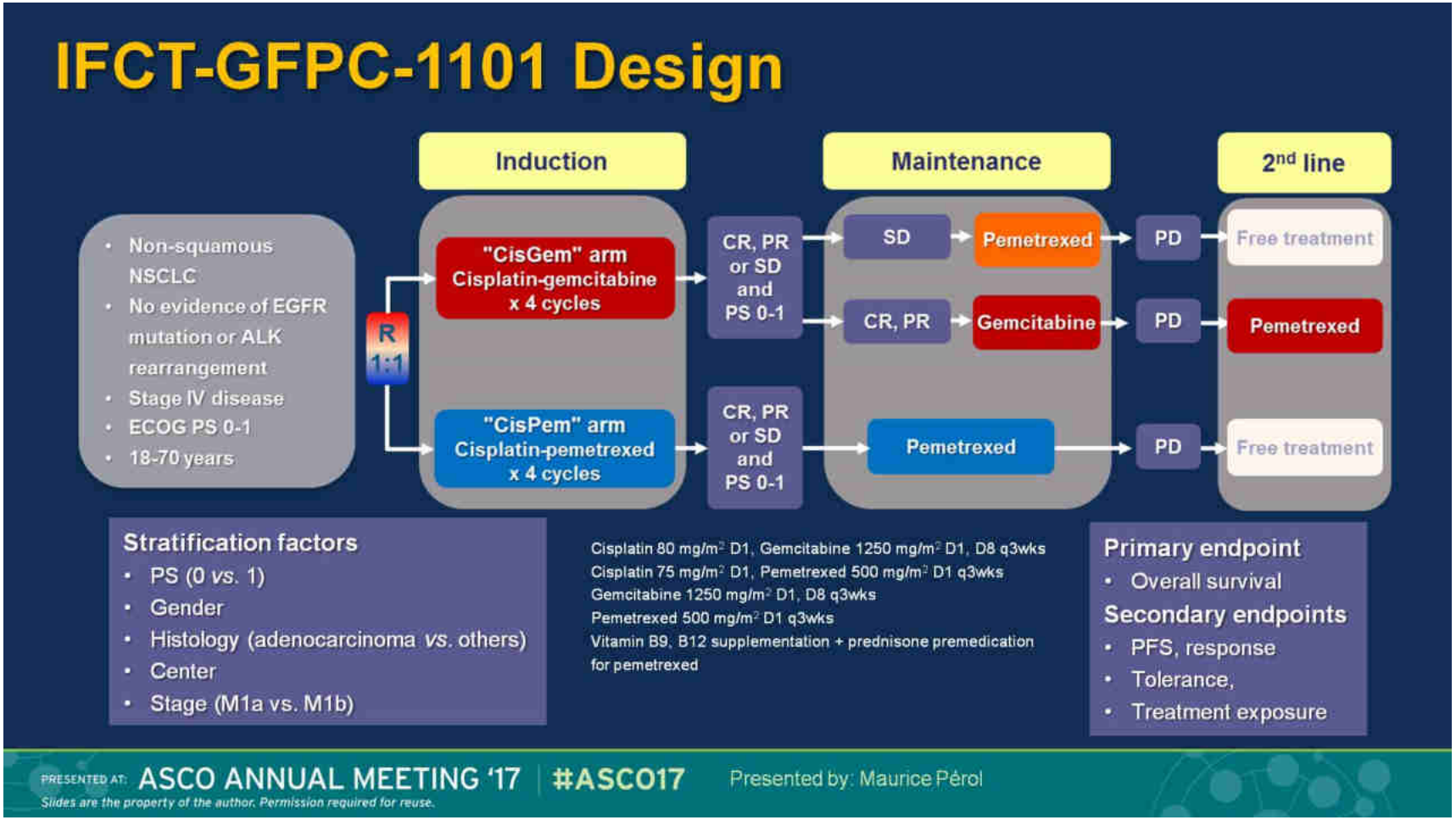
Le traitement historique est la chimiothérapie

La chimiothérapie à base de platine est le traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules

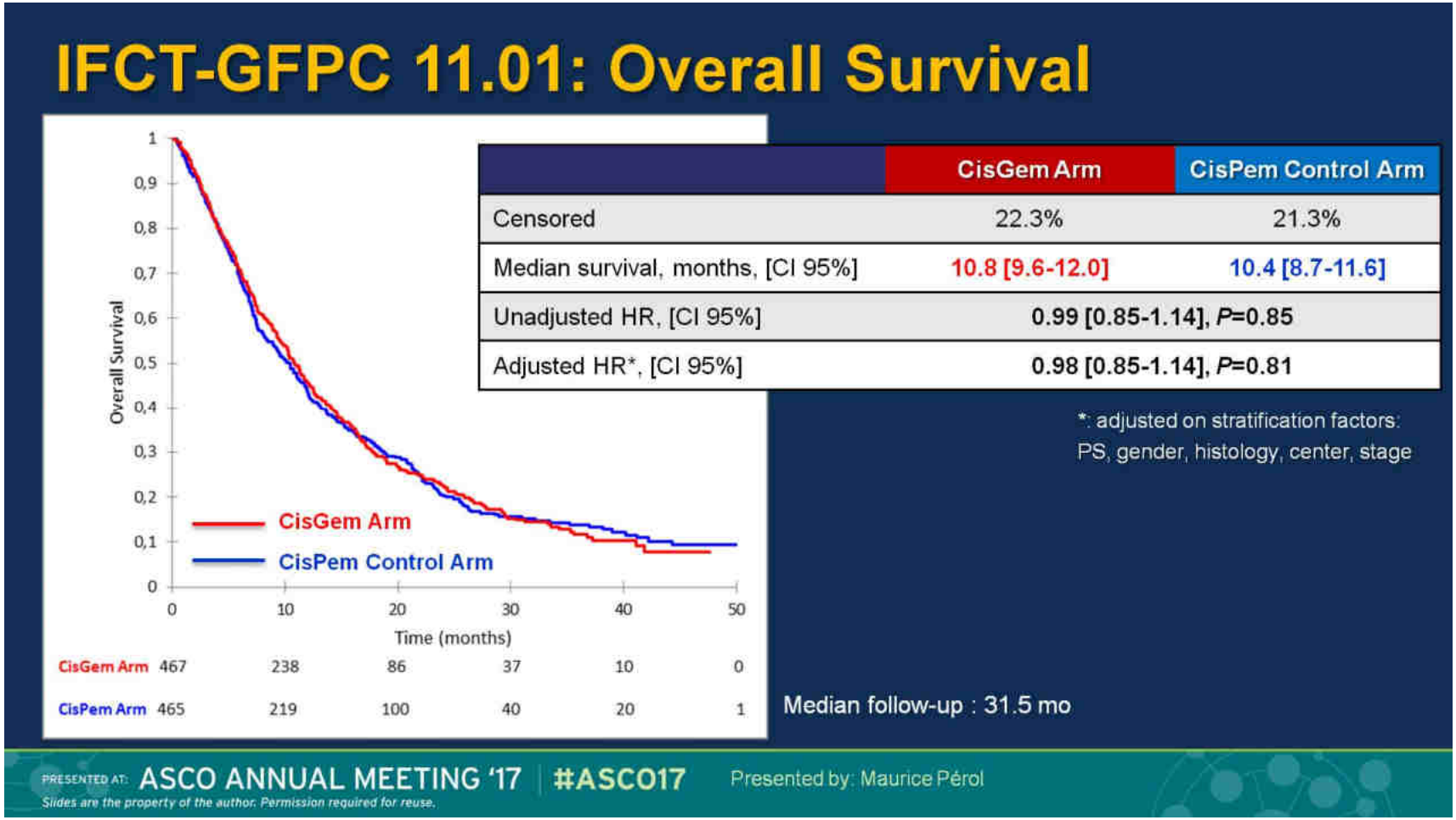


Schiller et al. NEJM 2002;346:92

La chimiothérapie à base de platine est le traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules

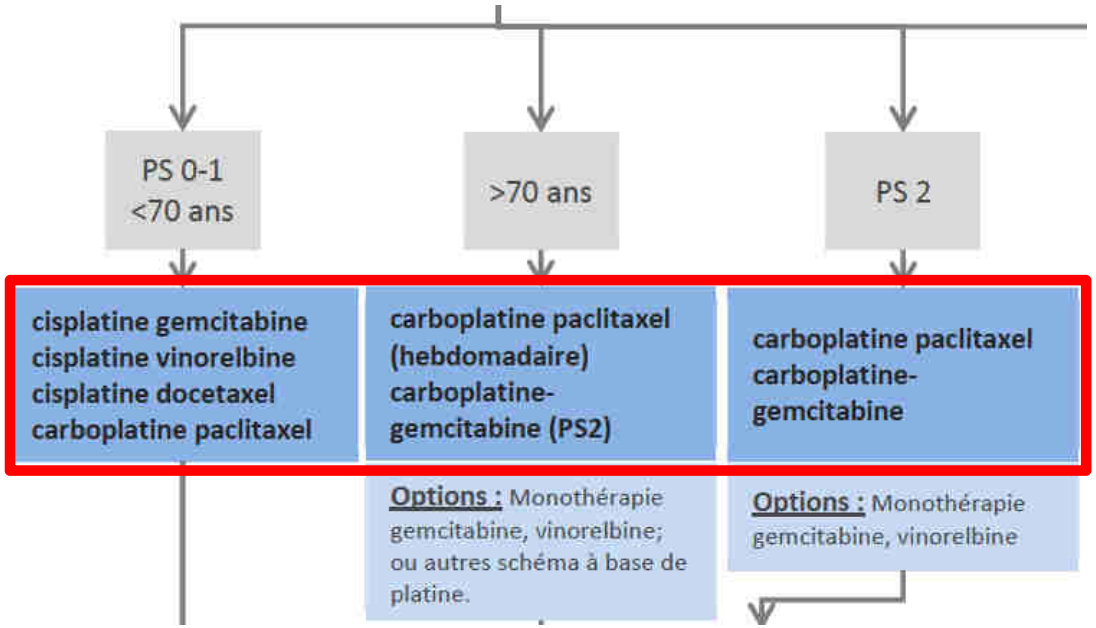


La chimiothérapie à base de platine est le traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules

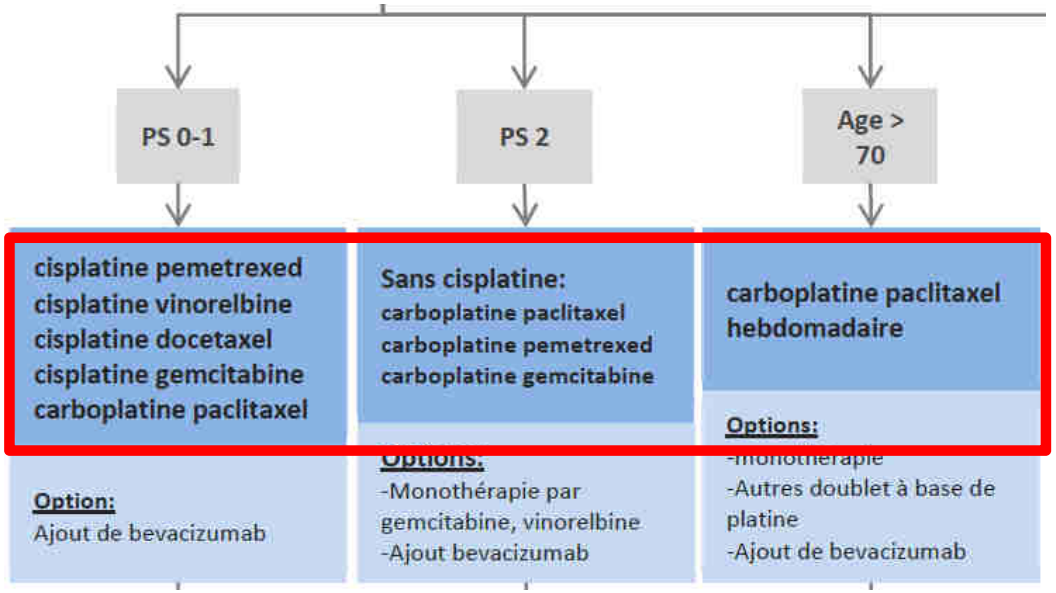


La chimiothérapie à base de platine est le traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules

Epidermoïdes



Non-épidermoïdes



Quelle stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques et avec quels biomarqueurs?

Le traitement historique est la chimiothérapie

Premier besoin du clinicien
Faire le diagnostic de CBNPC
Déterminer le type histologique

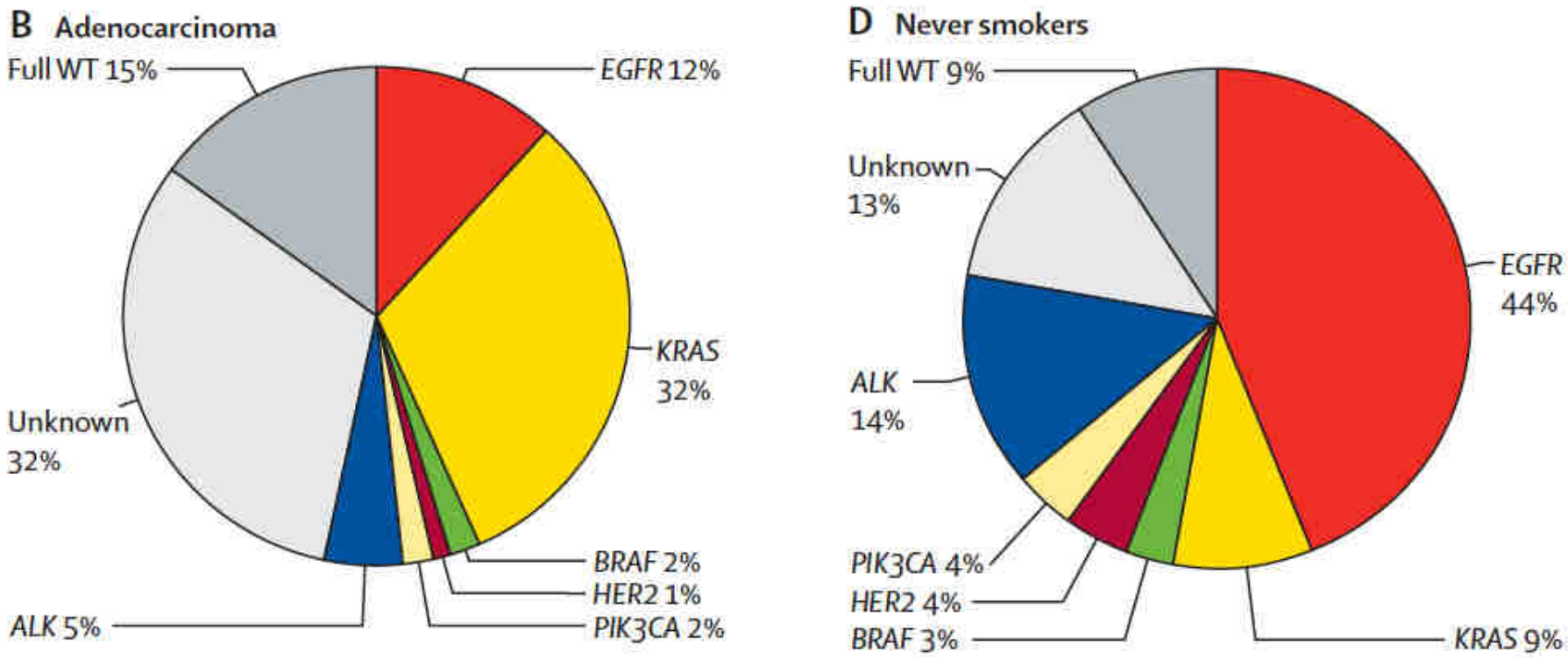
Quelle stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques et avec quels biomarqueurs?

Le traitement historique est la chimiothérapie

Premier besoin du clinicien
Faire le diagnostic de CBNPC
Déterminer le type histologique

Les thérapies ciblées sont prioritaires en cas d'altération oncogénique

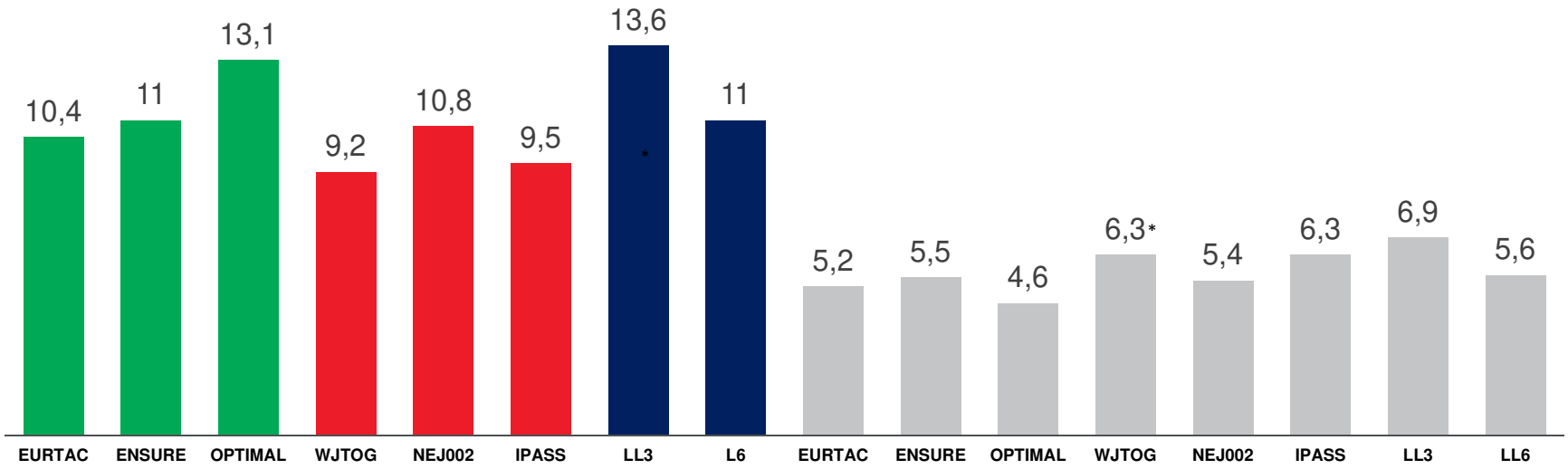
Altérations moléculaires oncogéniques dans les adénocarcinomes bronchiques métastatiques



Lancet 2016;387:1415

Les TKIs de l'EGFR sont le standard thérapeutique dès la première ligne en cas de mutation de l'EGR

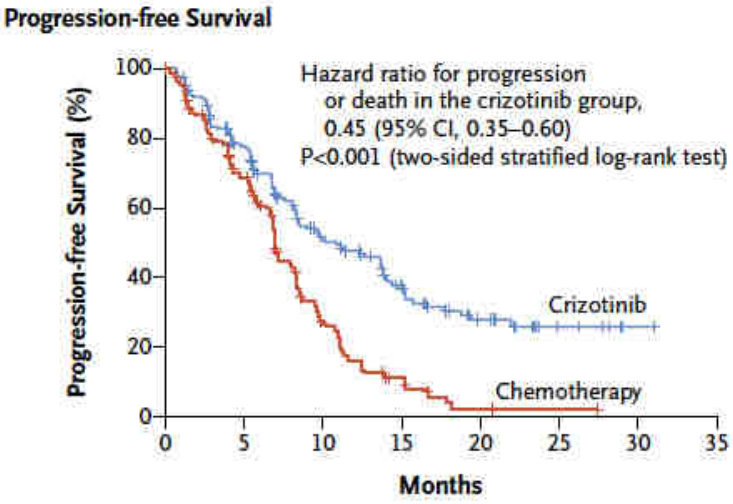
Survie sans progression



Chen G, et al. Ann Oncol 2013;24:1615–22; Han JY, et al. J Clin Oncol. 2012;30:1122–8; Maemondo M, et al. N Engl J Med. 2010;362:2380–8; Mok T, et al. N Engl J Med. 2009; 361:947–5710. Mitsudomi T, et al. Lancet Oncol. 2010;11:121–8; Rosell R, et al. Lancet Oncol. 2012;13:239–46; Sequist LV, et al. J Clin Oncol. 2013;31:3327–34.; Wu YL, et al. Lancet Oncol. 2014;15:213–22; Wu YL, et al. Ann Onc. 2015; Ann Oncol. 2015; 26:1883-9; Zhou C, et al. Lancet Oncol. 2011; 8:735–742.

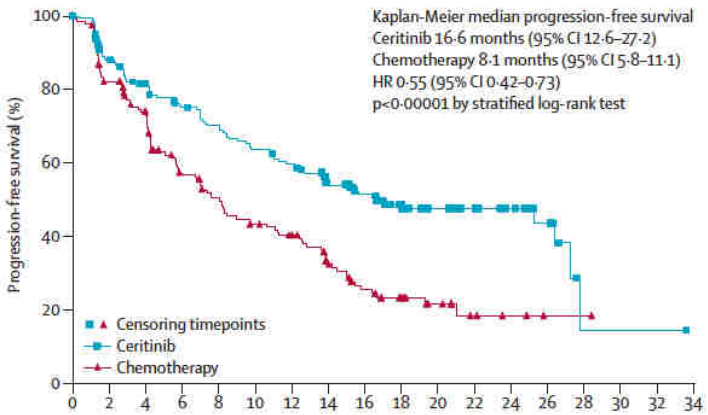
Les TKIs de ALK sont le standard thérapeutique dès la première ligne en cas de réarrangement de ALK

Crizotinib



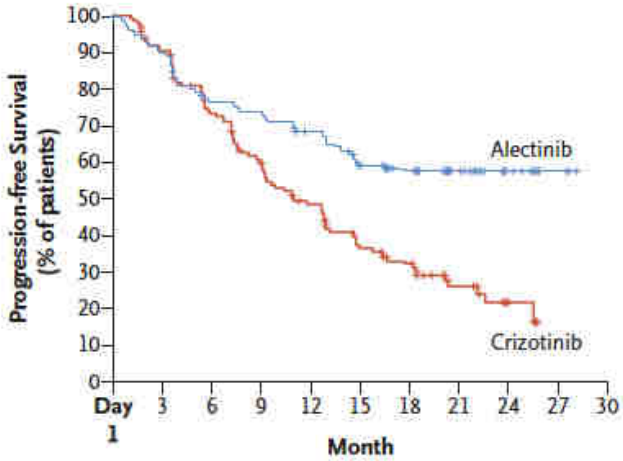
mPFS: 10.9 vs 7.0 months

Céritinib



mPFS: 16.6 vs 8.1 months

Alectinib



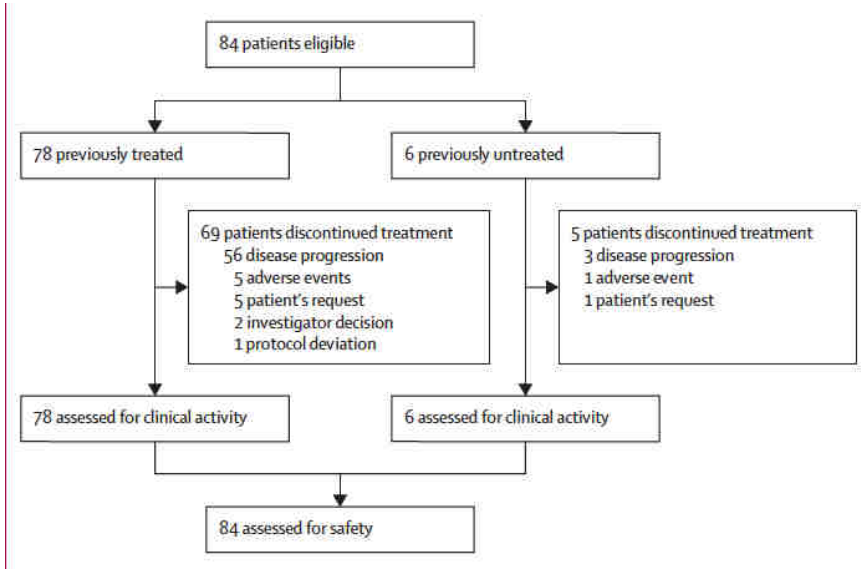
mPFS: NR vs 11.1 months

Solomon BJ, et al. N Engl J Med 2014;371:2167–77
Soria JC, et al. Lancet 2017;389:917–21
Peters S, et al. N Engl J Med 2017;377:829–38

Les TKIs de BRAF sont le standard thérapeutique dès la première ligne en cas de mutation de BRAF V600

Dabrafenib in patients with *BRAF*^{V600E}-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial

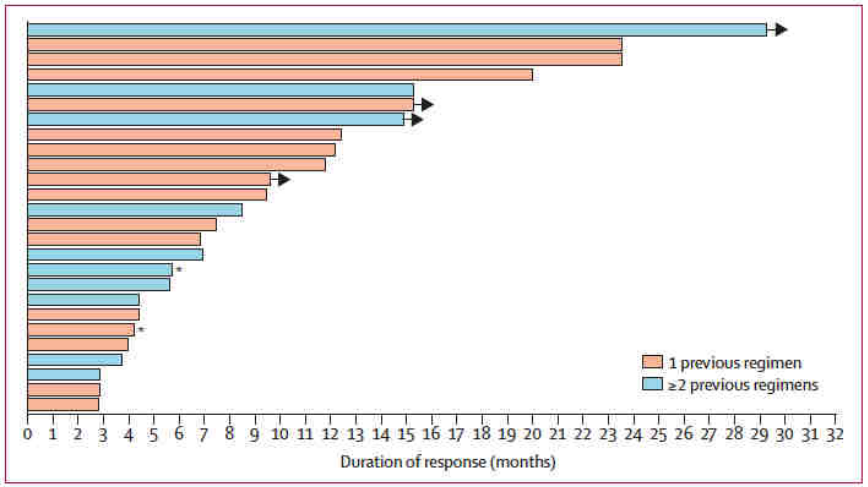
David Planchard, Tae Min Kim, Julien Mazieres, Elisabeth Quoix, Gregory Riely, Fabrice Barlesi, Pierre-Jean Souquet, Egbert F Smit, Harry J M Groen, Ronan J Kelly, B C Cho, Mark A Socinski, Lini Pandite, Christine Nase, Bo Ma, Anthony D'Amelio Jr, Bijoyesh Mookerjee, C Martin Curtis Jr, Bruce E Johnson



	Investigator assessment (n=78)	Independent review committee assessment (n=64)
Confirmed SD*	19 (24%, 15–35)	13 (20%, 11–32)
Disease control†	45 (58%, 46–67)	34 (53%, 40–66)
Disease progression	23 (29%)	23 (36%)
Not assessable	10 (13%)‡	7 (11%)
Duration of response (months)	9·6 (5·4–15·2)	9·9 (4·2–ND)
Progression-free survival (months)	5·5 (3·4–7·3)	5·5 (2·8–6·9)

Data are n (%), n (%, 95% CI), or median (95% CI). SD=stable disease. *SD for ≥12 weeks from baseline. †Confirmed response or SD for ≥12 weeks after start of treatment. ‡Four because of no assessment after baseline (three due to adverse events and one decision to transfer to palliative care) and six because of discontinuation before 12 weeks without disease progression (all SD <12 weeks).

Table 2: **Clinical activity endpoints in patients with measurable disease at baseline receiving dabrafenib as second-line or later treatment**



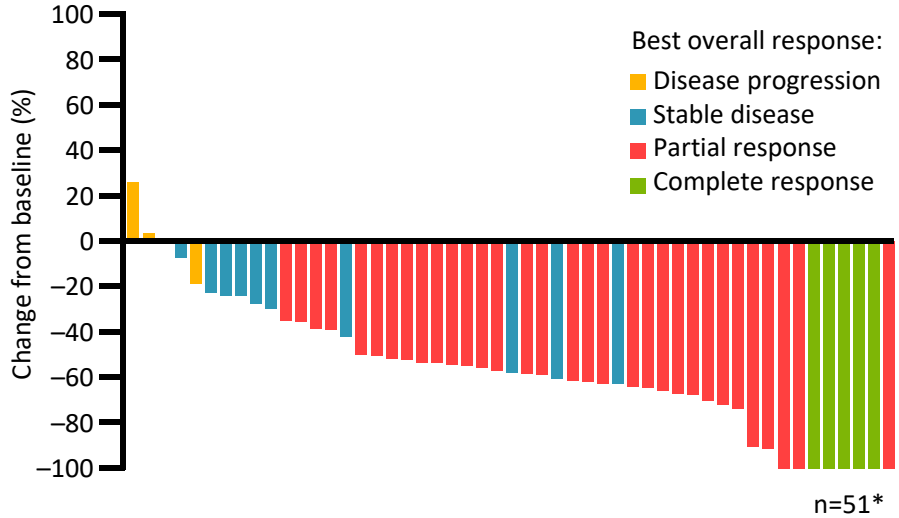
Lancet Oncol 2016;17:642

Le crizotinib est le standard thérapeutique dès la première ligne en cas de réarrangement de ROS1

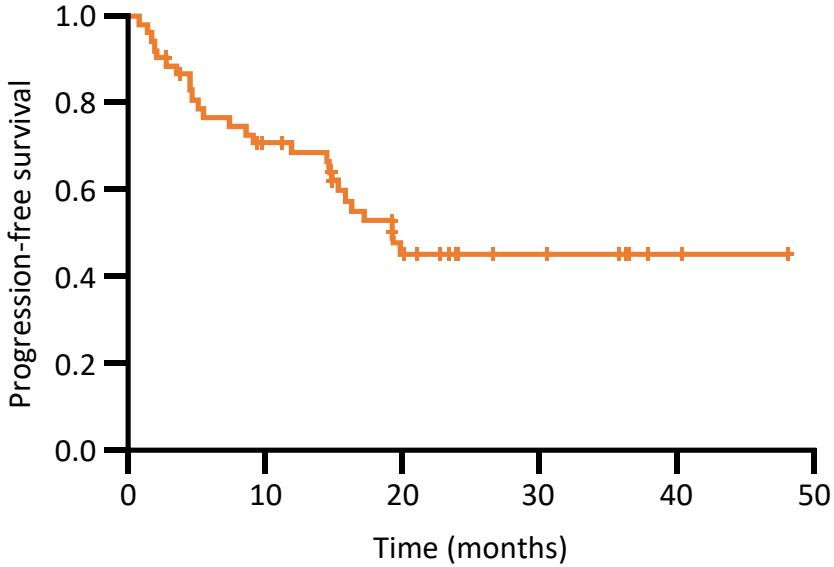
- **PROFILE 1001 phase I trial expansion cohort**
  - 53 patients (7 in first-line)

ORR: 70%

mPFS: 19.3 months



Best percent change in target lesion burden

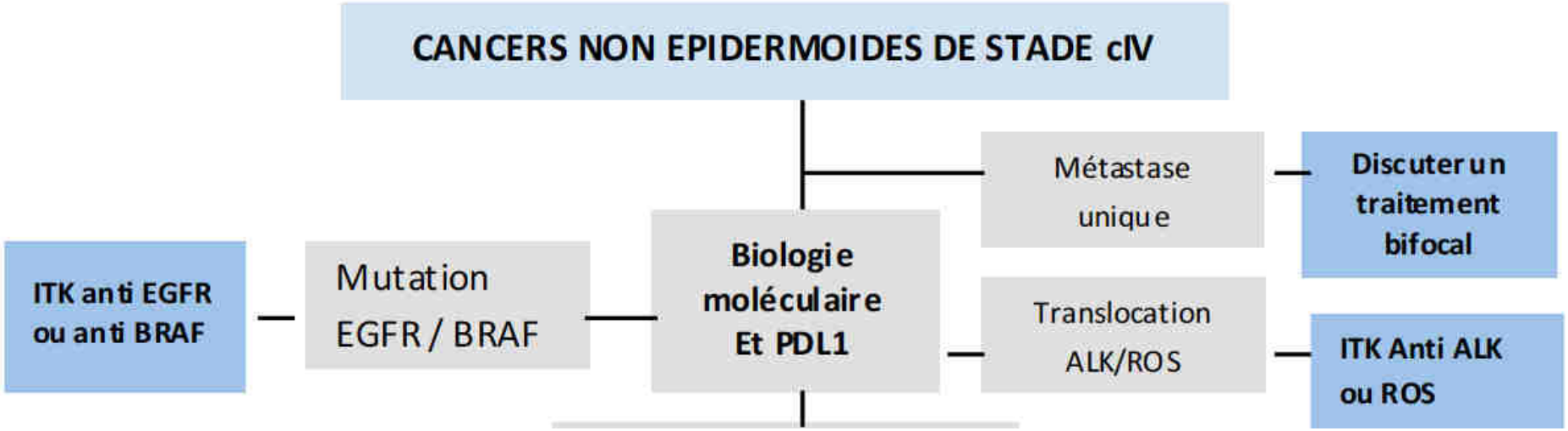


N at risk: 53 41 34 27 17 9 8 7 2 1 0

*Excludes 2 patients - one with early death and one with indeterminate response
NR, not reached

Shaw A, et al. ESMO 2016 (Abstract 1206P)

Altérations moléculaires oncogéniques dans les adénocarcinomes bronchiques métastatiques



REFERENTIEL AURAGE

Altérations moléculaires oncogéniques dans les adénocarcinomes bronchiques métastatiques

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 22 février 2017

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 8 mars 2017 a fait l'objet d'une audition le 21 juin 2017. L'avis définitif a été adopté le 5 juillet 2017.

crizotinib

Recommandations	▸ Demande de données Considérant que les données disponibles dans cette indication sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de XALKORI par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte (bithérapie à base de sels de platine en première ligne ou une monothérapie par docétaxel ou par immunothérapie en seconde ligne) sans distinction du statut ROS 1, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la réalisation d'une étude comparative versus la chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans . Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera XALKORI dans cette indication dans un délai de 2 ans.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mars 2018

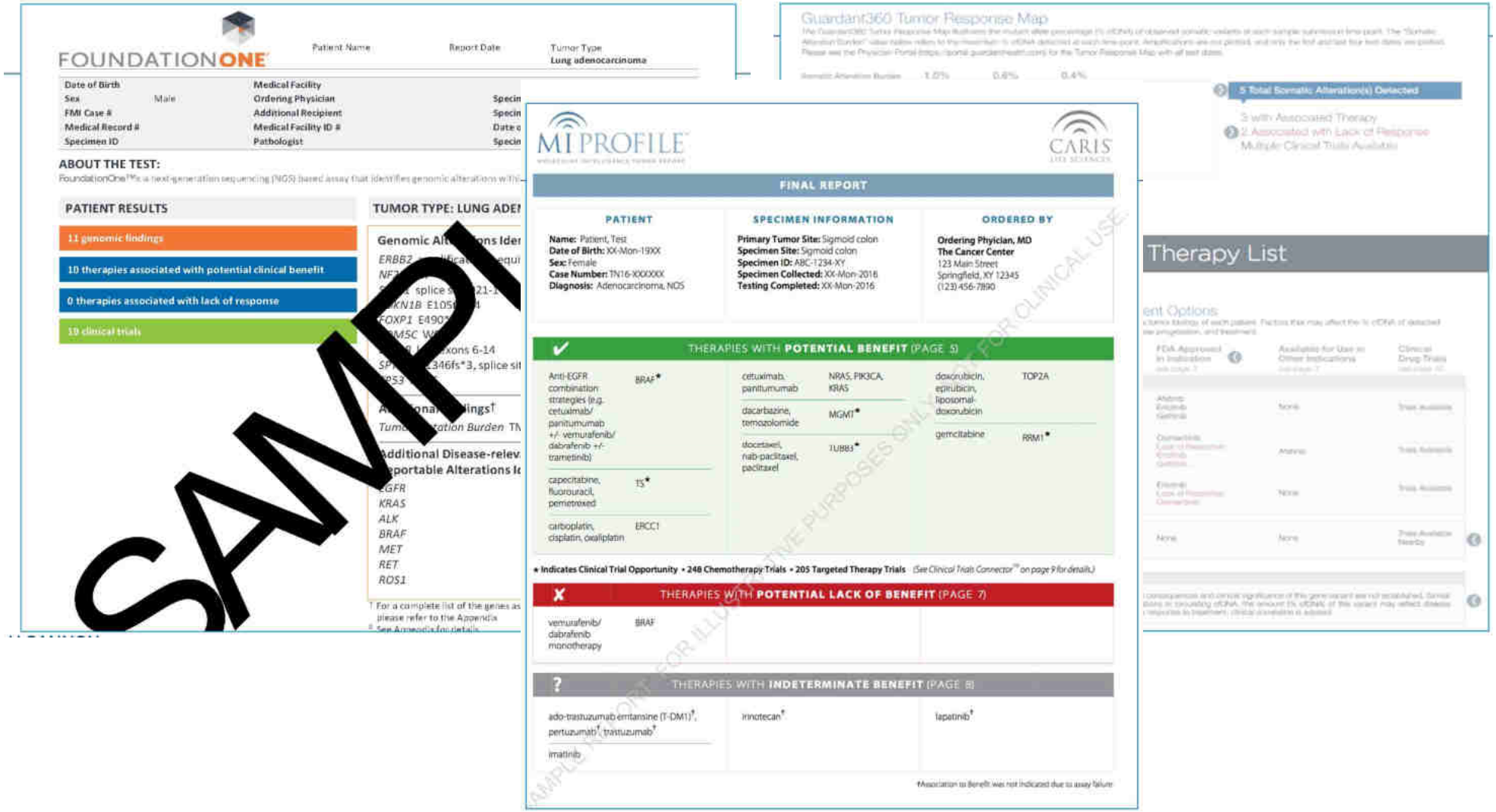
Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 décembre 2017 a fait l'objet d'une audition le 7 mars 2018.

dabrafenib, trametinib

Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel du dossier, la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600, compte tenu de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents (chimiothérapie, immunothérapies anti-PD1).
Recommandation	La Commission souhaite réévaluer l'association TAFINLAR / MEKINIST dès que des données robustes, permettant de quantifier l'apport de cette association notamment en termes de survie globale et de la positionner dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600 seront disponibles.

Panels d'alterations oncogéniques



Altérations rares: délétions exon 14 de MET

Background

3% of NSCLCs harbor *MET* exon 14 mutations

Pt # Mutation

Branch Point -29
Poly Py Tract -24 to -9
3'SS
EXON 14
5'SS
c.2888
c.3028

SP Sema IPT TM TKD

Normal MET Signaling

MET Exon 14 Mutated/Skipped

HGF/SF

Cbl
Ex14
Tyr1003
TKD
Grb2
Ex14 skipping

Receptor Activation
(Ras/MAPK, PI3K/Akt, Src, STA

Receptor internalizatio

Receptor degradation

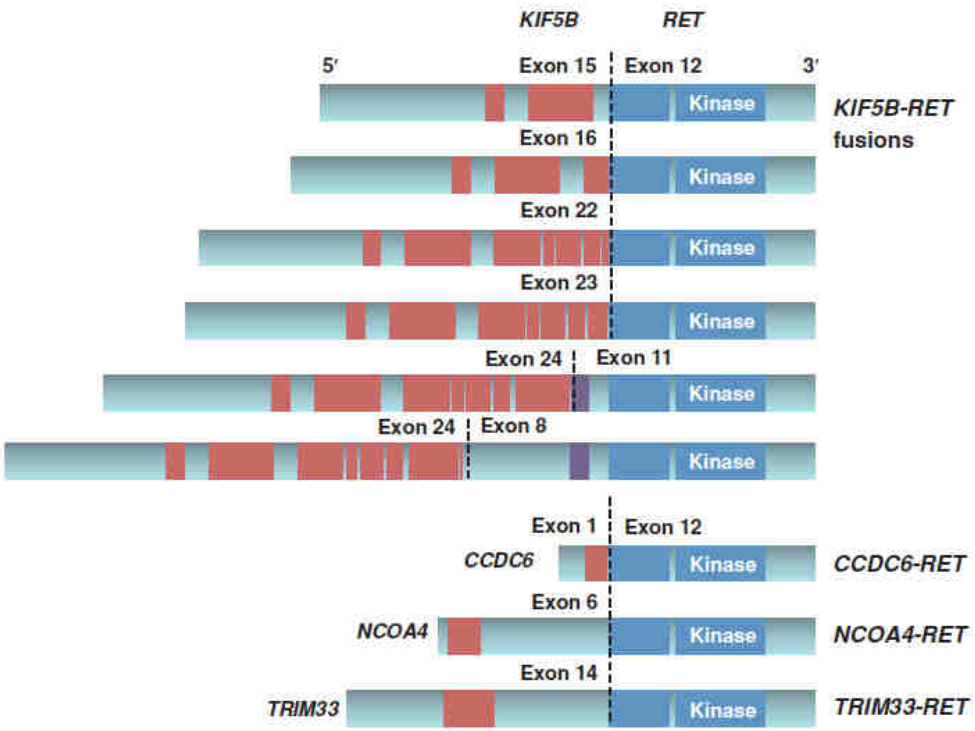
TCGA, *Nature*. 2014 Jul 31;511(7511):543-50.
Awad MM, et al, *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):721-30.
Paik PK, et al, *Cancer Discov*. 2015 Aug;5(8):842-9.
Frampton GM, et al, *Cancer Discov*. 2015 Aug;5(8):850-9.
Awad M

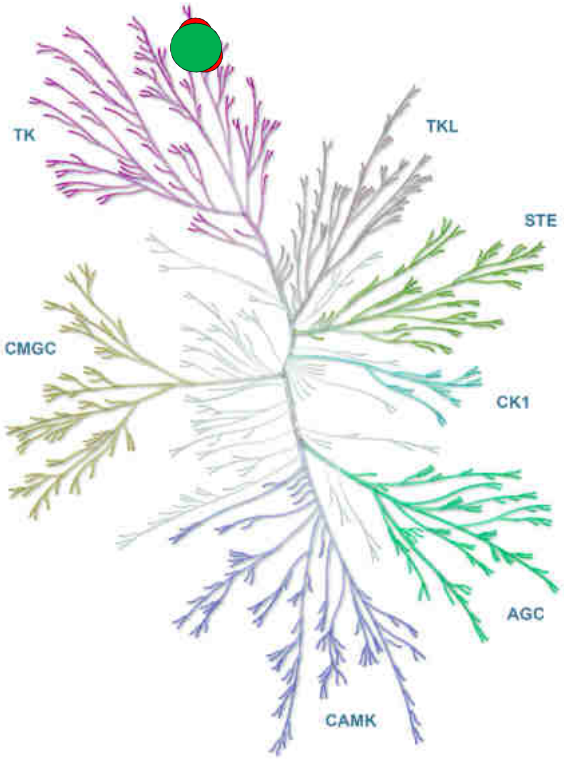
Outcomes on Crizotinib

Progression-free survival
on crizotinib
(and no prior MET TKI)
N = 22

Overall survival
on crizotinib
(and no other MET TKI)

Réarrangements de RET

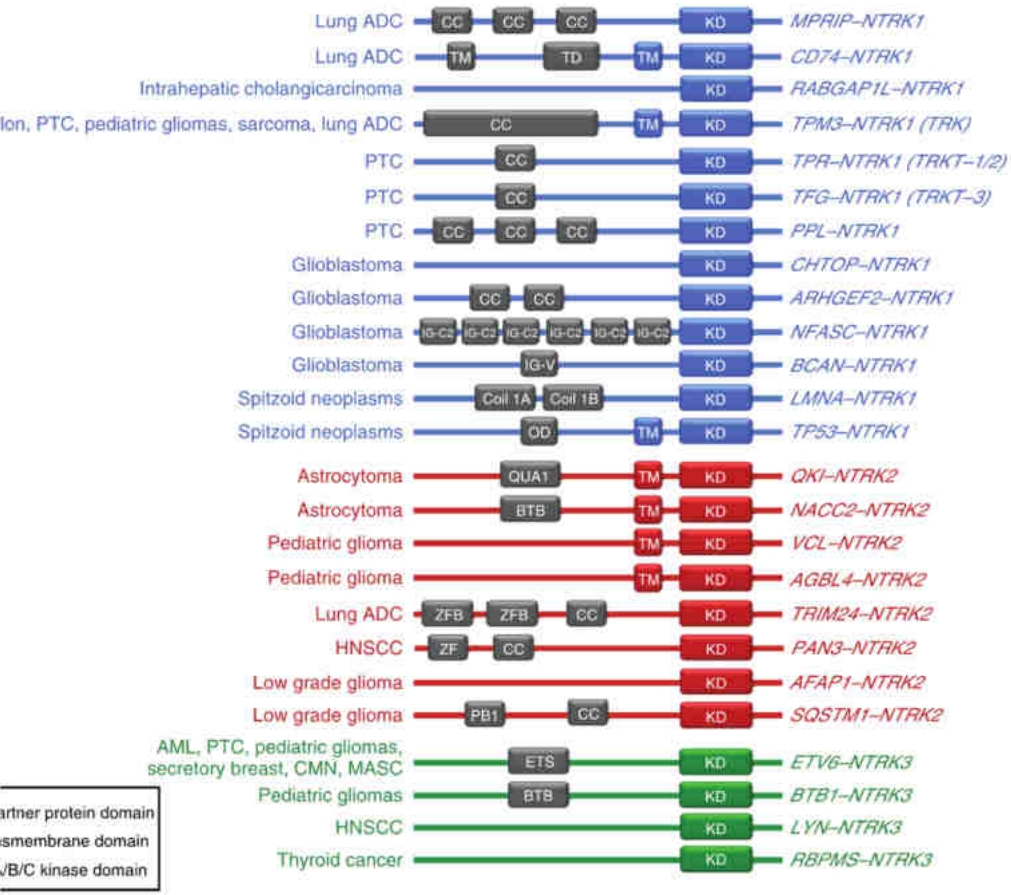


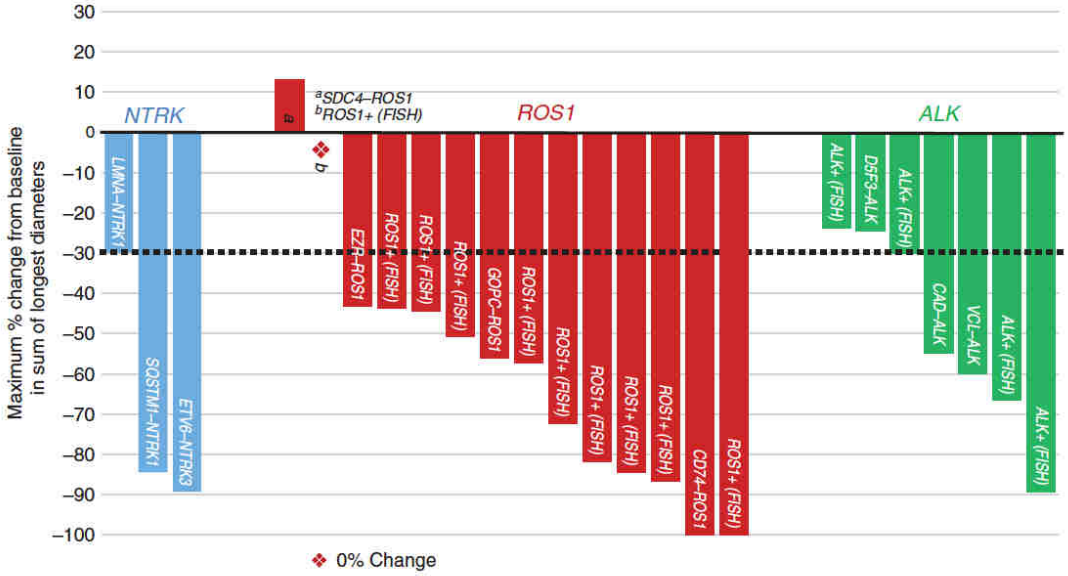


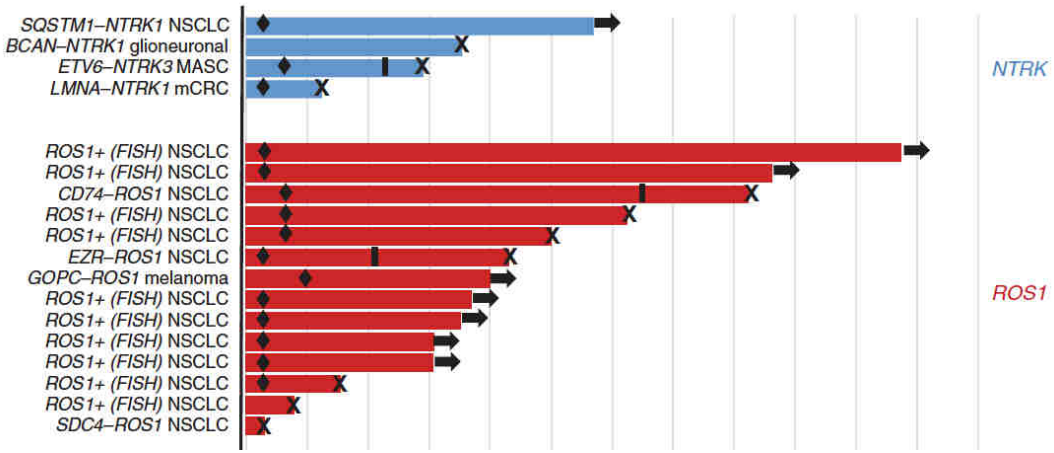
LOXO-292

Takeuchi et al. Nat Genet 2012, 18:378
Chao et al. Clin Cancer Res 2012;30:543

Réarrangements de NTRK





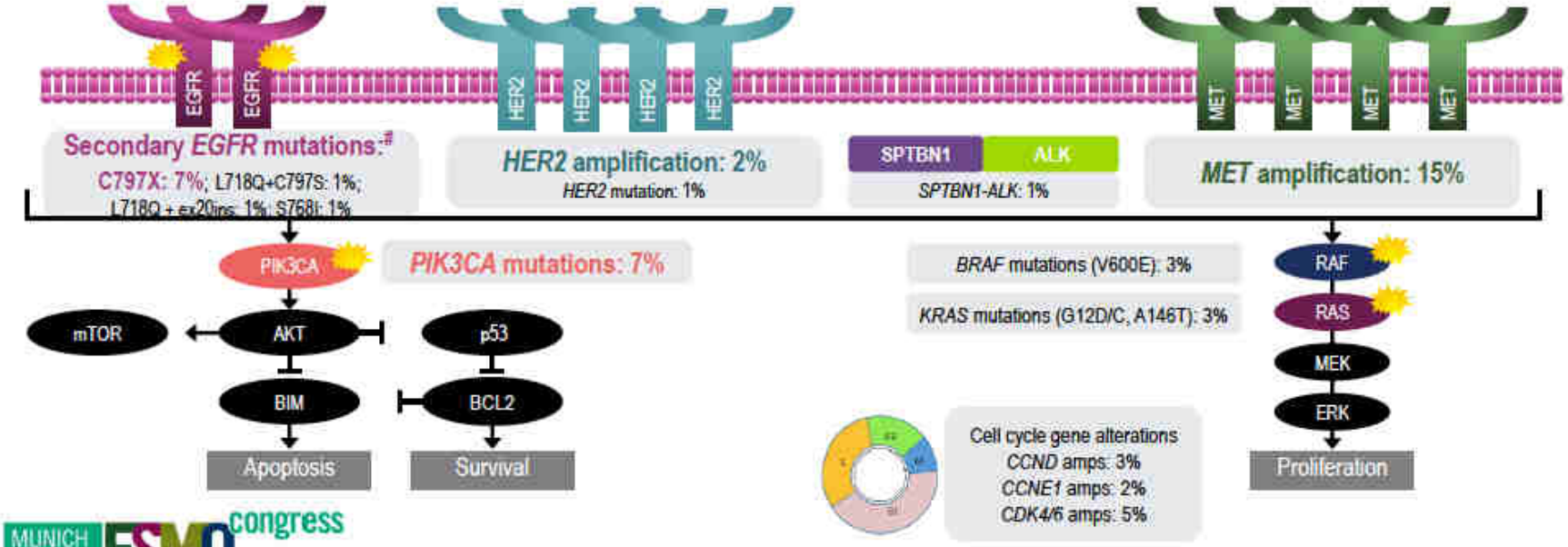


Vaishnavi A et al. Cancer Discovery 2015
Farago et al. J Thorac Oncol 2015;10:1670

Rebiopsies et identification de mécanismes de résistance aux thérapies ciblées: cancers EGFR-mutés

RESULTS: CANDIDATE ACQUIRED RESISTANCE MECHANISMS WITH OSIMERTINIB (n=91)*

- No evidence of acquired EGFR T790M
- The most common resistance mechanisms were *MET* amplification and EGFR C797S mutation
  - Other mechanisms included *HER2* amplification, *PIK3CA* and *RAS* mutations



MUNICH 2018 ESMO congress

*Resistance mechanism reported may overlap with another; #Two patients had de novo T790M mutations at baseline of whom one acquired C797S at progression

Quelle stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques et avec quels biomarqueurs?

Le traitement historique est la chimiothérapie

Premier besoin du clinicien
Faire le diagnostic de CBNPC
Déterminer le type histologique

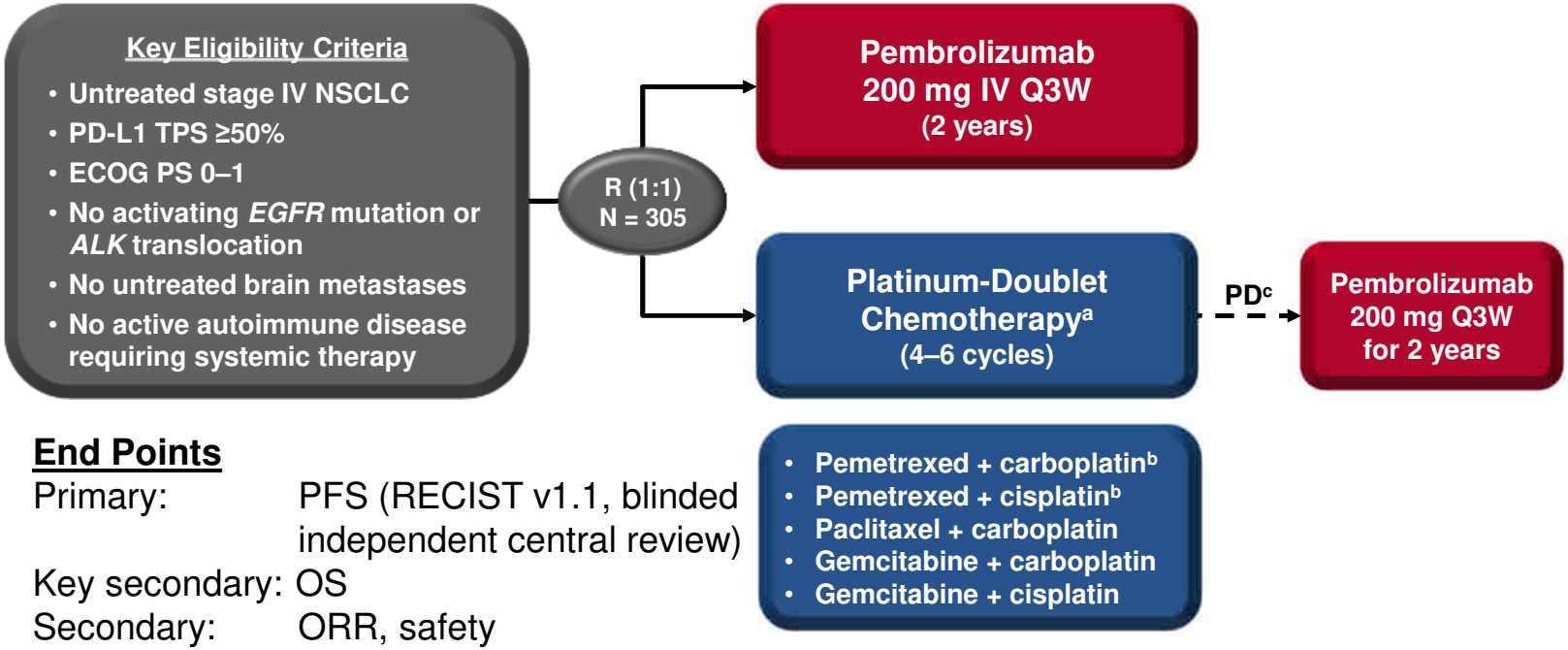
Les thérapies ciblées sont prioritaires en cas d'altération oncogénique

Second besoin du clinicien
Statut EGFR/ALK/BRAF/ROS1

L'immunothérapie est un nouveau standard

Première ligne de traitement
Le pembrolizumab est le standard en cas de PD-L1≥50%

Essai KEYNOTE-024: schéma



End Points

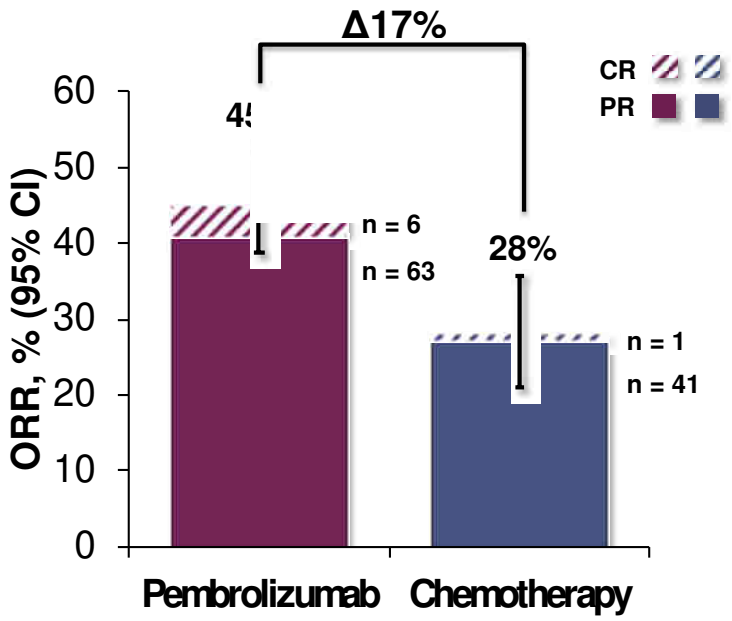
Primary:	PFS (RECIST v1.1, blinded independent central review)
Key secondary:	OS
Secondary:	ORR, safety
Exploratory:	DOR

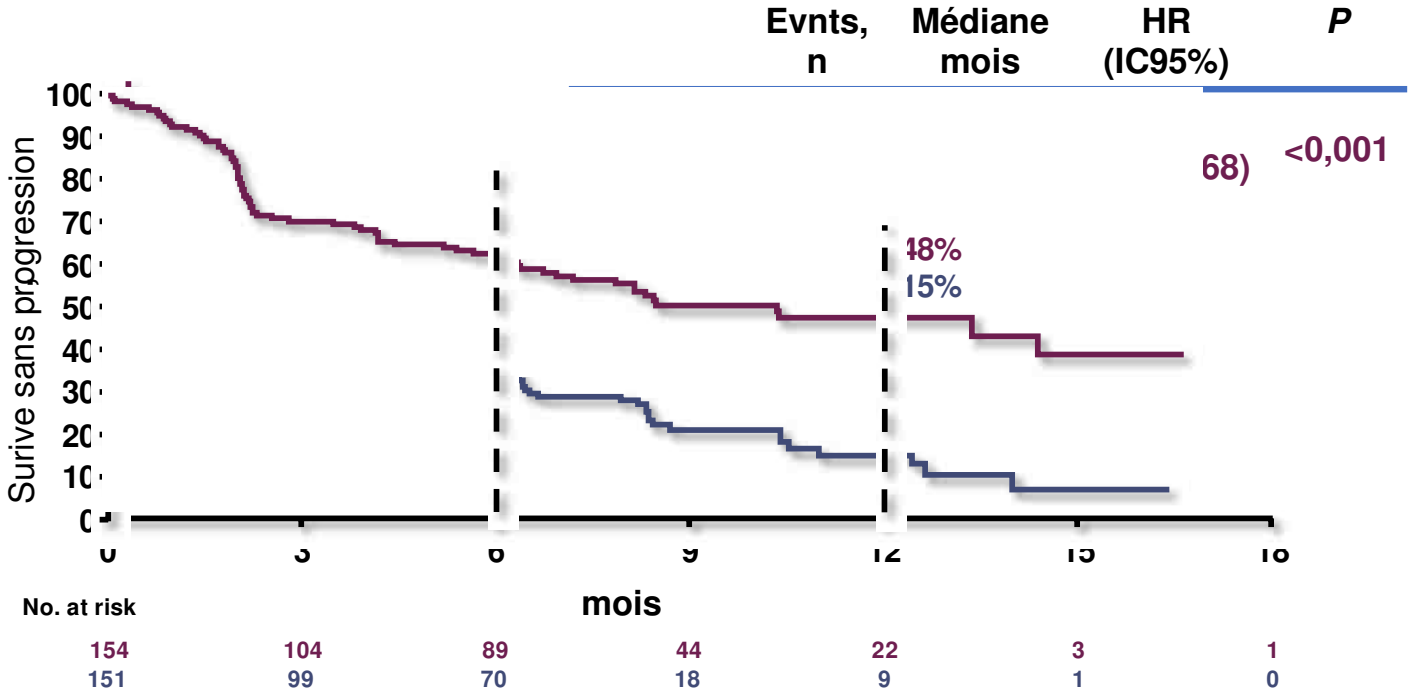
[a]Optional pemetrexed maintenance therapy for nonsquamous disease. [b]Permitted for nonsquamous disease only.
[c]Prior to the DMC recommendation and amendment 6, which permitted those in the chemotherapy arm to be offered pembrolizumab (based on interim analysis 2 data), patients were eligible for crossover when PD was confirmed by blinded, independent central radiology review.

Reck et al. N Engl J Med 2016; 375:1823

Première ligne de traitement
Le pembrolizumab est le standard en cas de PD-L1≥50%

Essai KEYNOTE-024: résultats

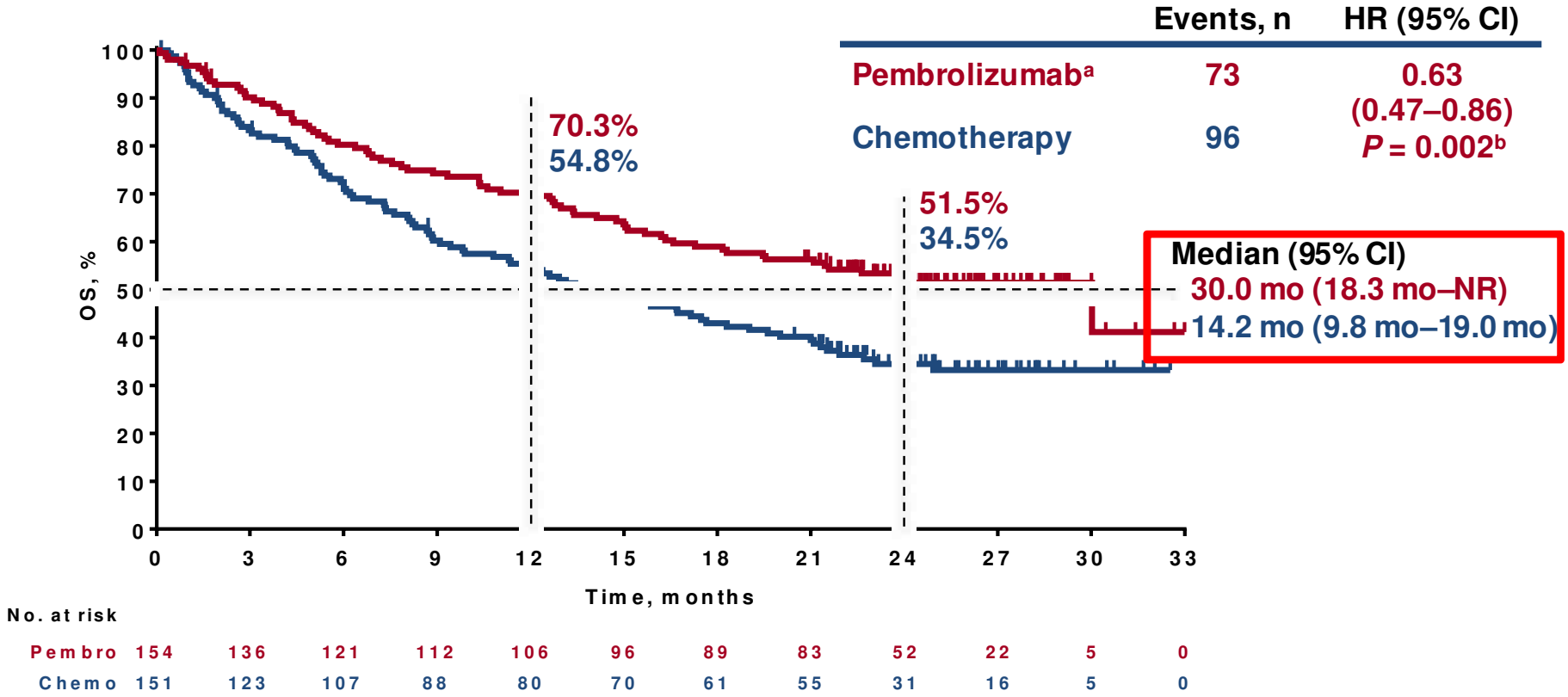




Reck et al. N Engl J Med 2016; 375:1823

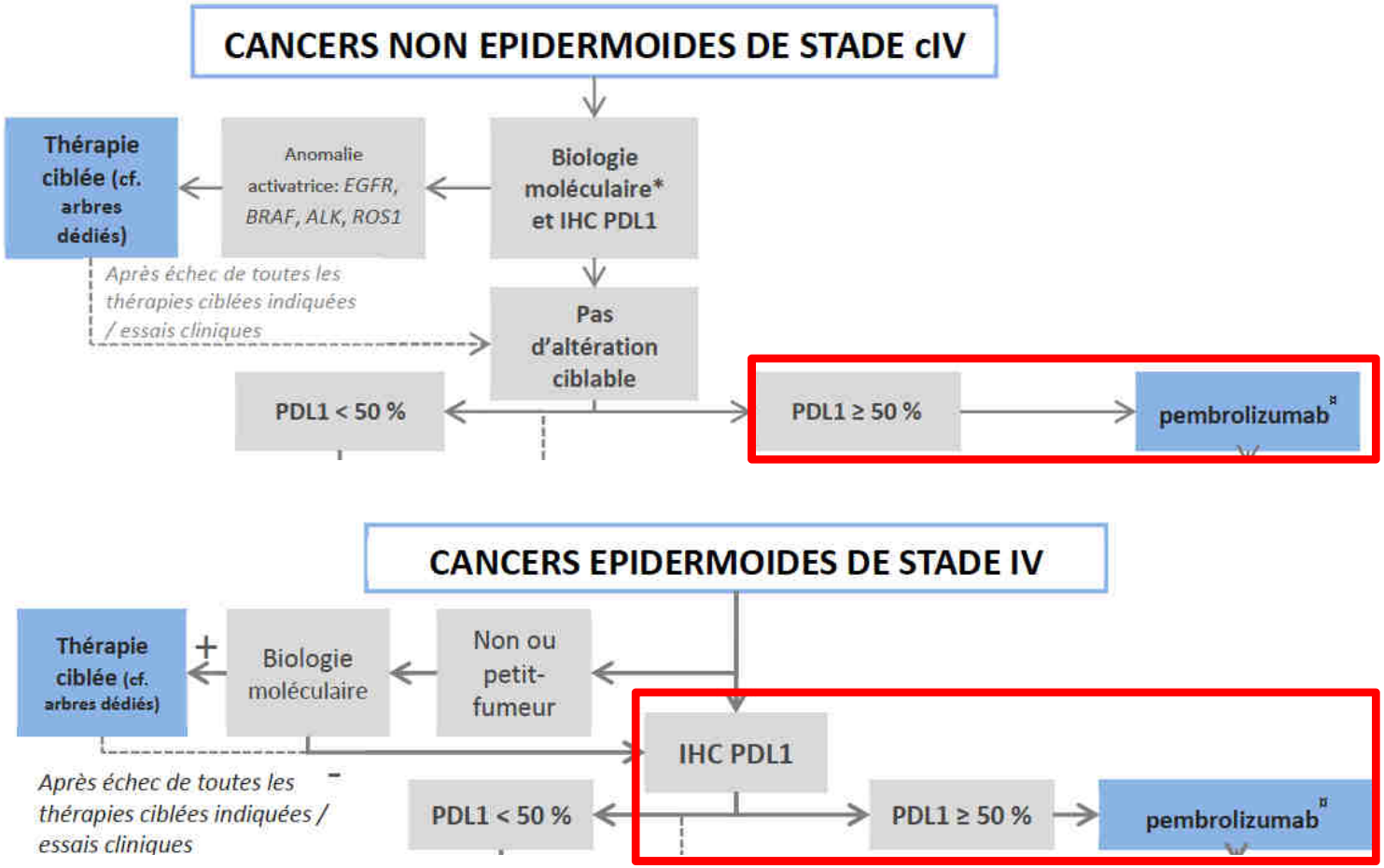
Première ligne de traitement
Le pembrolizumab est le standard en cas de PD-L1≥50%

Essai KEYNOTE-024: résultats

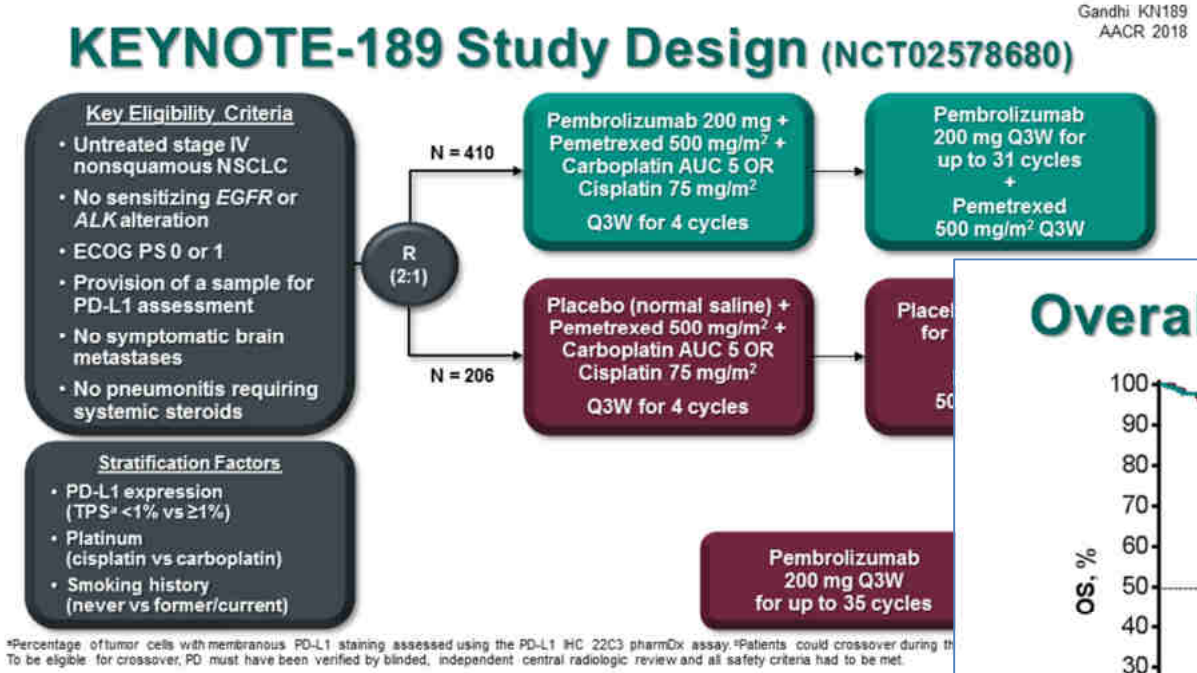


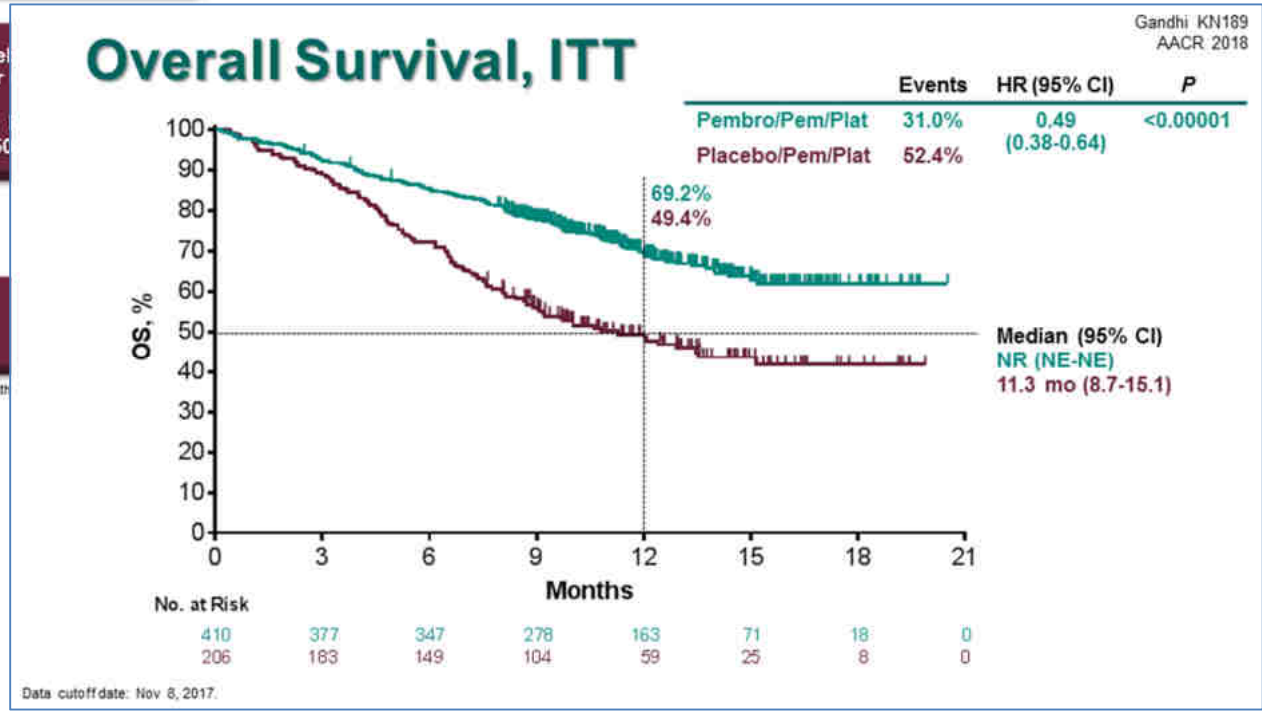
Brahmer et al. WCLC 2017

Première ligne de traitement
Le pembrolizumab est le standard en cas de PD-L1≥50%



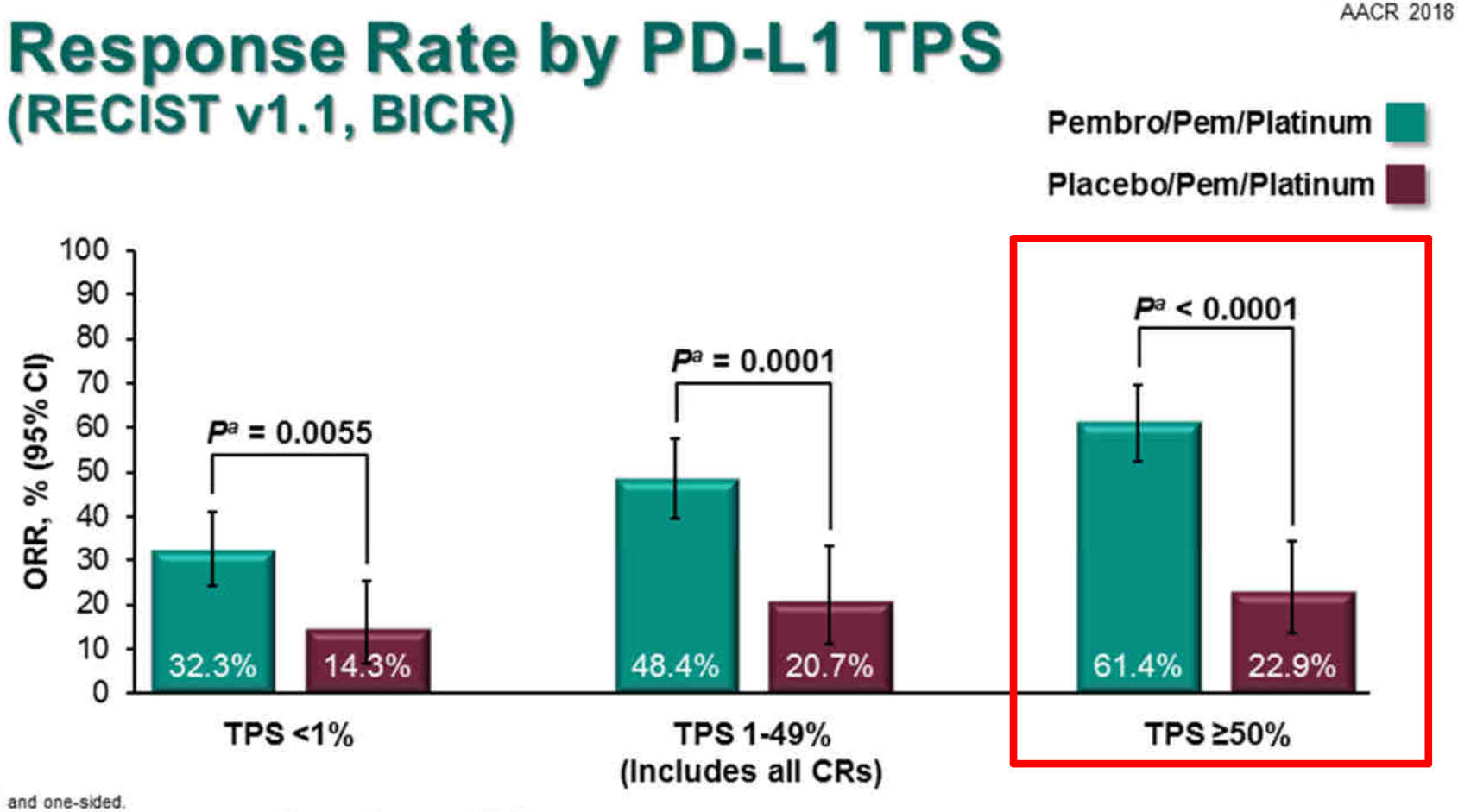
Première ligne de traitement
Combinaisons de chimiothérapie et immunothérapies





Première ligne de traitement
Combinaisons de chimiothérapie et immunothérapies

Gandhi KN189
AACR 2018



[a]Nominal and one-sided.
BICR, blinded, independent central review. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

Quelle stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques et avec quels biomarqueurs?

Le traitement historique est la chimiothérapie

Premier besoin du clinicien
Faire le diagnostic de CBNPC
Déterminer le type histologique

Les thérapies ciblées sont prioritaires en cas d'altération oncogénique

Second besoin du clinicien
Statut EGFR/ALK/BRAF/ROS1

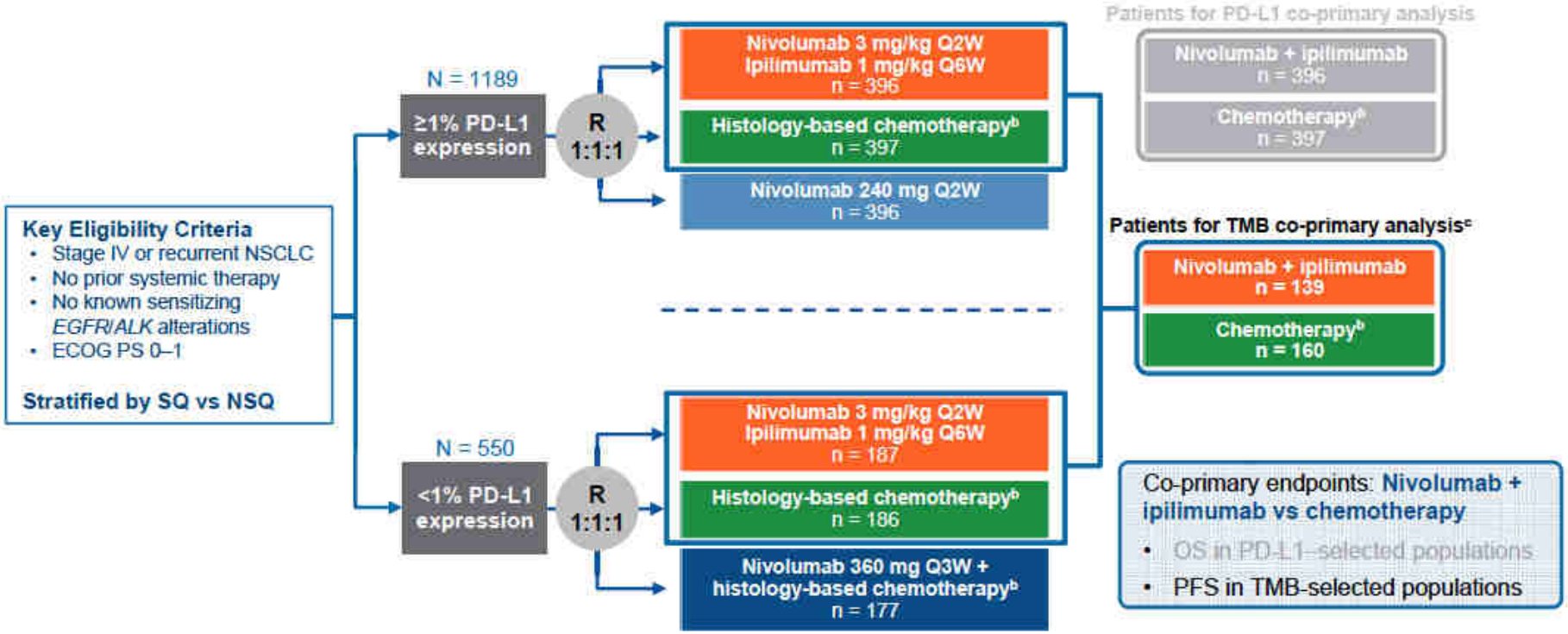
L'immunothérapie est un nouveau standard

Troisième besoin du clinicien
PD-L1

Vers de nouveaux marqueurs: TMB?

CHECKMATE 227
NIVOLUMAB et IPILIMUMAB en cas de TMB ≥ 10mut/Mb

CheckMate 227 Part 1 Study Design[a]

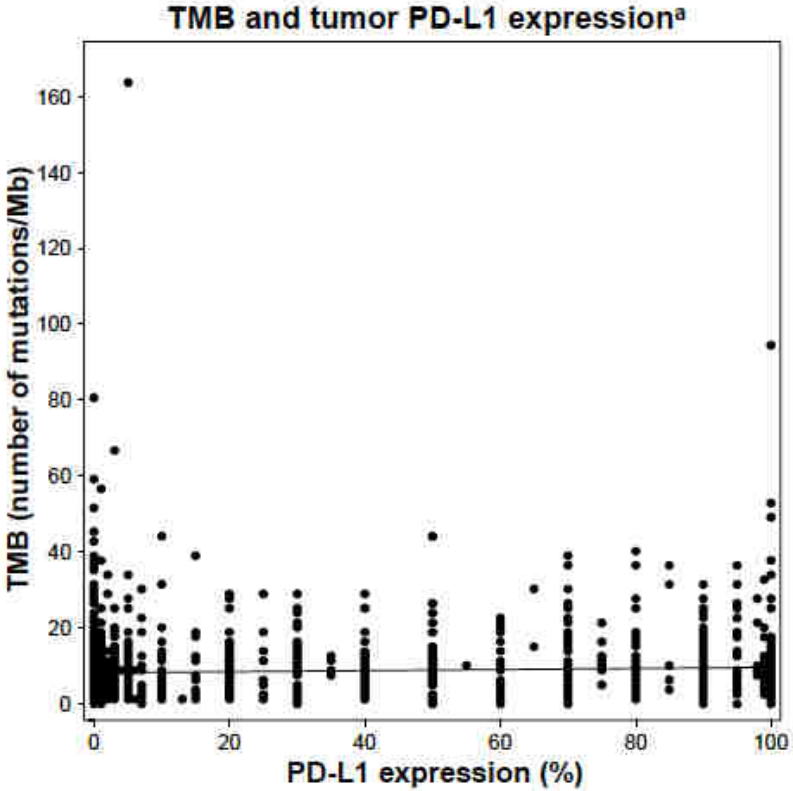


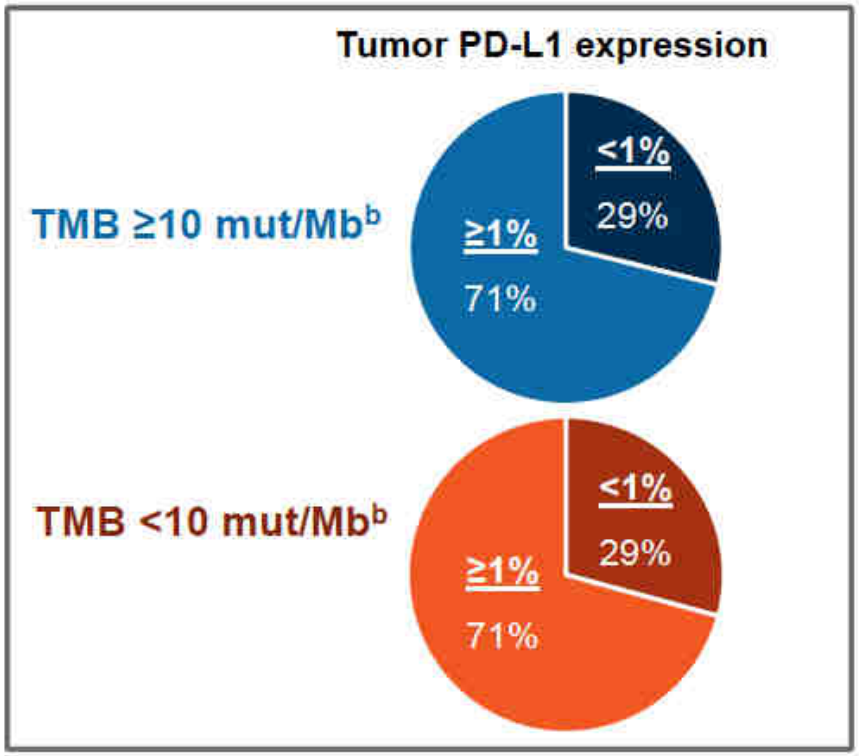
Database lock: January 24, 2018; minimum follow-up: 11.2 months

[a]NCT02477826 [b]**NSQ:** pemetrexed + cisplatin or carboplatin, Q3W for ≤4 cycles, with optional pemetrexed maintenance following chemotherapy or nivolumab + pemetrexed maintenance following nivolumab + chemotherapy; **SQ:** gemcitabine + cisplatin, or gemcitabine + carboplatin, Q3W for ≤4 cycles; [c]The TMB co-primary analysis was conducted in the subset of patients randomized to nivolumab + ipilimumab or chemotherapy who had evaluable TMB ≥10 mut/Mb

CHECKMATE 227
NIVOLUMAB et IPILIMUMAB en cas de TMB ≥ 10mut/Mb

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

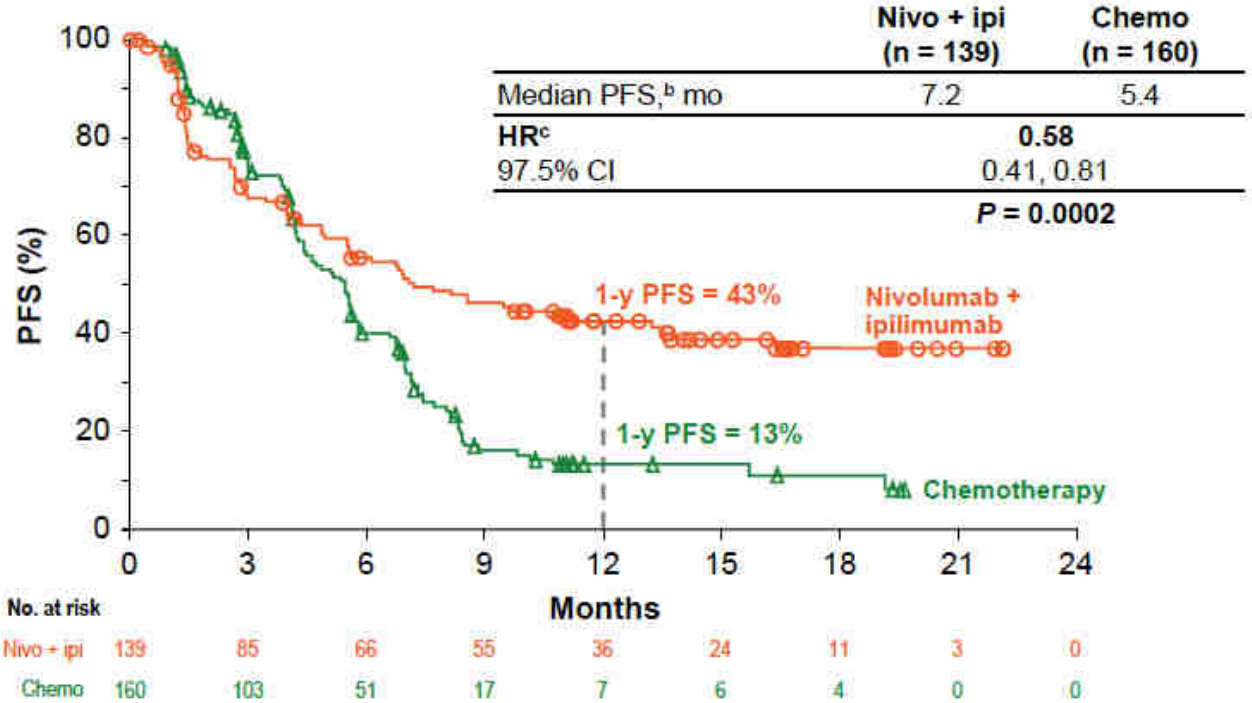




[a]Symbols (dots) in the scatterplot may represent multiple data points, especially for patients with <1% tumor PD-L1 expression. The black line shows the relationship between TMB and PD-L1 expression as described by a linear regression model; [b]Among patients in the nivolumab +ipilimumab and chemotherapy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

CHECKMATE 227
NIVOLUMAB et IPILIMUMAB en cas de TMB ≥ 10mut/Mb

Co-primary Endpoint: PFS With Nivolumab + Ipilimumab vs Chemotherapy in Patients With High TMB (≥10 mut/Mb)[a]

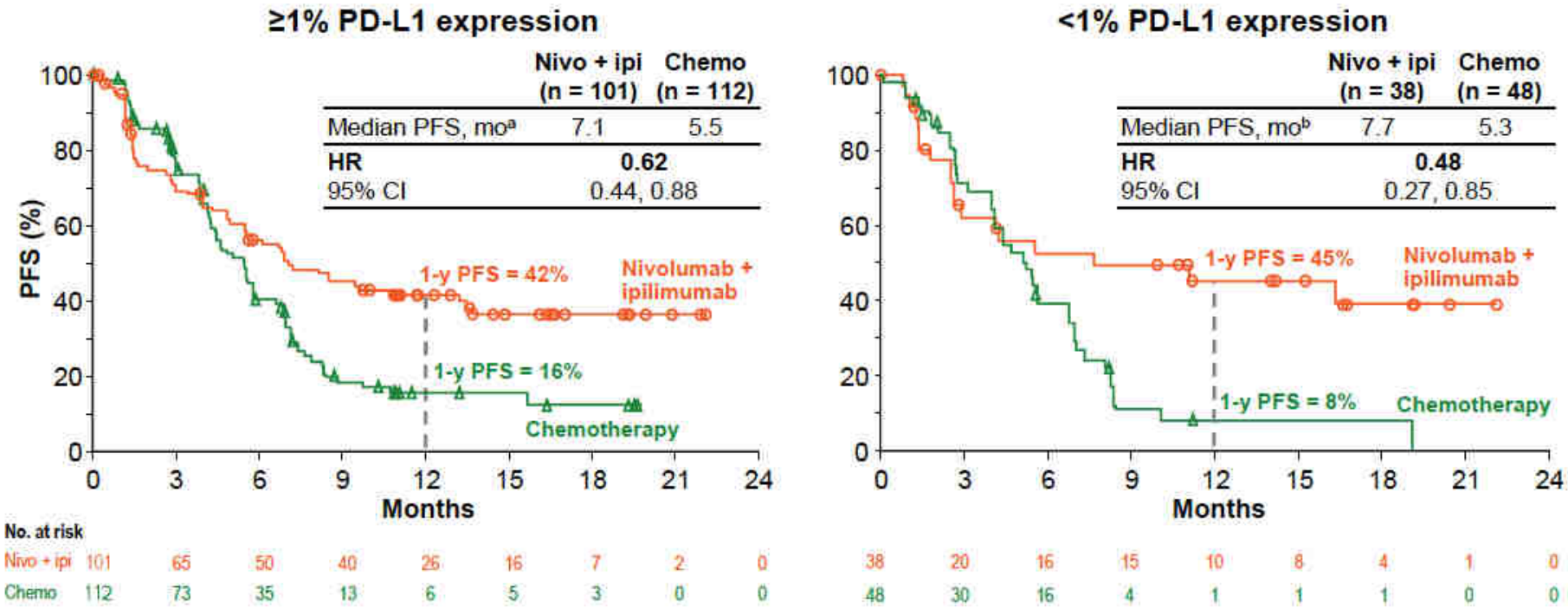


- In patients with TMB <10 mut/Mb treated with nivo + ipi vs chemo, the HR was 1.07 (95% CI: 0.84, 1.35)[d]

[a]Per blinded independent central review (BICR); median (range) of follow-up in the co-primary analysis population was 13.6 mo (0.4, 25.1) for nivo + ipi and 13.2 mo (0.2, 26.0) for chemo; [b]95% CI: nivo + ipi (5.5, 13.2 mo), chemo (4.4, 5.8 mo); [c]95% CI: 0.43, 0.77 mo; [d]The *P*-value for the treatment interaction was 0.0018

CHECKMATE 227
NIVOLUMAB et IPILIMUMAB en cas de TMB ≥ 10mut/Mb

PFS in Patients With High TMB (≥10 mut/Mb) by Tumor PD-L1 Expression

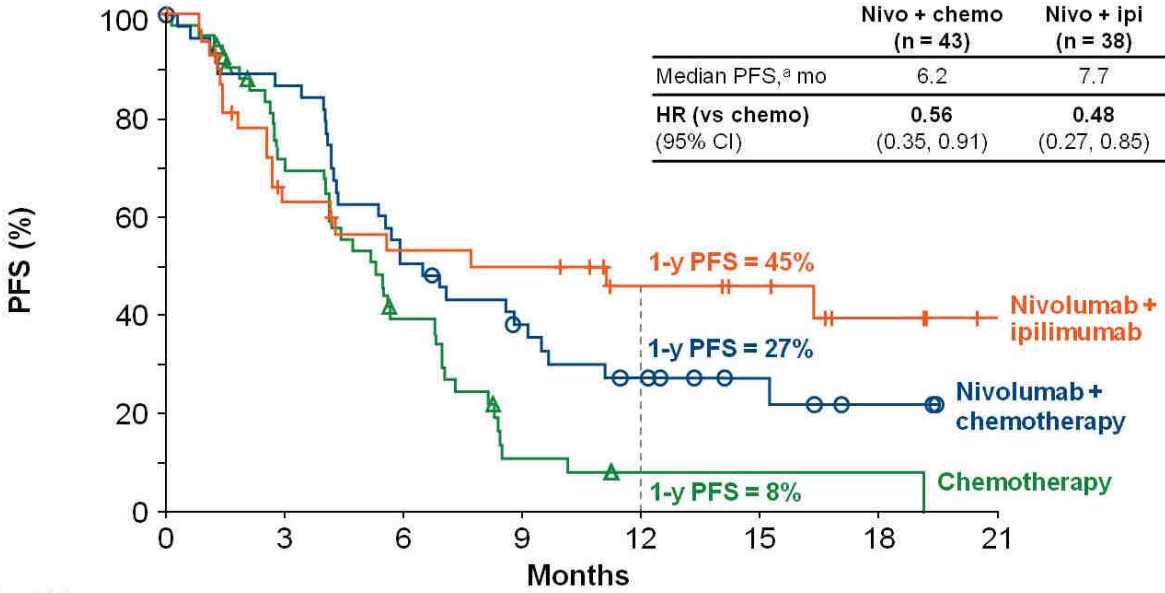


CHECKMATE 227
NIVOLUMAB IPILIMUMAB

CheckMate 227: Nivo + Ipi, Nivo + Chemo, and Chemo in 1L NSCLC With <1% Tumor PD-L1 Expression

PFS: Nivolumab + Chemotherapy and Nivolumab + Ipilimumab in Patients With TMB ≥10 mut/Mb and <1% Tumor PD-L1 Expression

	Nivo + chemo (n = 43)	Nivo + ipi (n = 38)	Chemo (n = 48)
Median PFS,[a] mo	6.2	7.7	5.3
HR (vs chemo) (95% CI)	**0.56** (0.35, 0.91)	**0.48** (0.27, 0.85)	



No. at risk								
Nivo + chemo	43	36	21	14	9	5	2	0
Nivo + ipi	38	20	16	15	10	8	4	1
Chemo	48	30	16	4	1	1	1	0

Exploratory analysis
[a]95% CI: nivo + chemo (4.3, 9.1 mo), nivo + ipi (2.7, NR mo), chemo (4.0, 6.8 mo)

Quelle stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques et avec quels biomarqueurs?

Le traitement historique est la chimiothérapie

Premier besoin du clinicien
Faire le diagnostic de CBNPC
Déterminer le type histologique

Les thérapies ciblées sont prioritaires en cas d'altération oncogénique

Second besoin du clinicien
Statut EGFR/ALK/BRAF/ROS1

L'immunothérapie est un nouveau standard

Troisième besoin du clinicien
PD-L1

Vers de nouveaux marqueurs: TMB?