

**Hôpital Européen**

MARSEILLE | *L'humain au cœur de nos soins*

# ZAPPING MEDICAL #3

ACTUALITÉS : LE TRT DU K DU POUMON

H.PEGLIASCO

MARDI 6 JUIN 2023

# Titre

Liens d'intérêt

AZ, BMS, MSD, ROCHE

Pour cette présentation

## Traitement personnalisés

- OMS, comorbidités, Age
- Type anapath
- Biologie moléculaire sur anapath ou dans le sang
- Stadification
- Décision en RCPO de chaque cas
- réévaluation

# CBNPC de stade précoce



# Immunothérapie ou chimio-immunothérapie néo-adjuvante

Essai	pts inclus	Pts réévalués	Stades	Molécule	Nbre cycles	MPR (%)	RO (%) RECIST
Forde PM et al.	21	20	I à III	Nivolumab	2	45 (23-68)	10
LCMC3	101	90	IB à IIIB	Atezolizumab	2	19 (15-30)	7
NEOSTAR - Bras A	23	21	I à IIIA	Nivolumab	3	22 (5-39)	22
Essai	pts inclus	Pts réévalués	Stades	Molécule	Nbre cycles	MPR (%)	RO (%) RECIST
NADIM	46	41	IIIA (N2 ou T4N0/N1)	Nivolumab 360 mg Carboplatine (AUC=6) Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup>	3	83 (68-93)	76
Shu CA et al	30	29	IB à IIIA	Atezolizumab 1200mg Carboplatine Nab-paclitaxel	4	64 (32-88)	73

Forde PM et al, NEJM 2018

Kwiatkowski DJ, et al. J Clin Oncol 2019;37(suppl):Abstr 8503

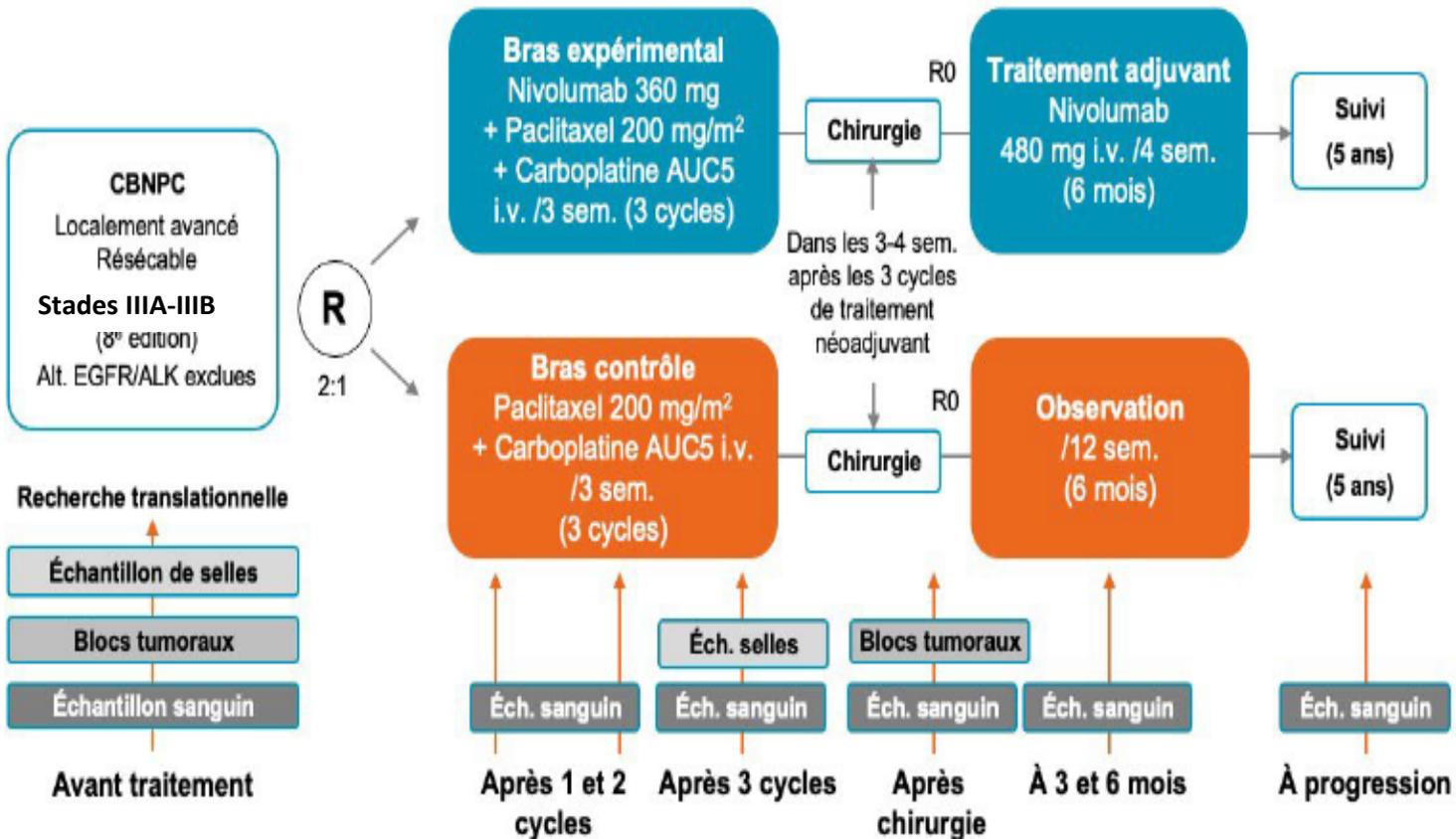
Cascone T. et al. Nat med 2021; 27(3): 504-14

Provencio M, et al, Lancet Oncol 2020

Shu et al., Lancet Oncol 2020.

# Etude NADIM: chimio-immunothérapie vs chimiothérapie seule en néo-adjuvant: essai de phase II randomisé

## Schéma de l'étude

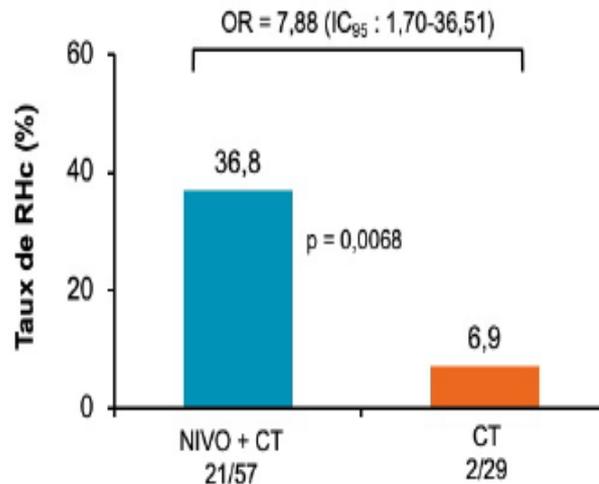


→ Critère principal : taux de réponse histologique complète en ITT

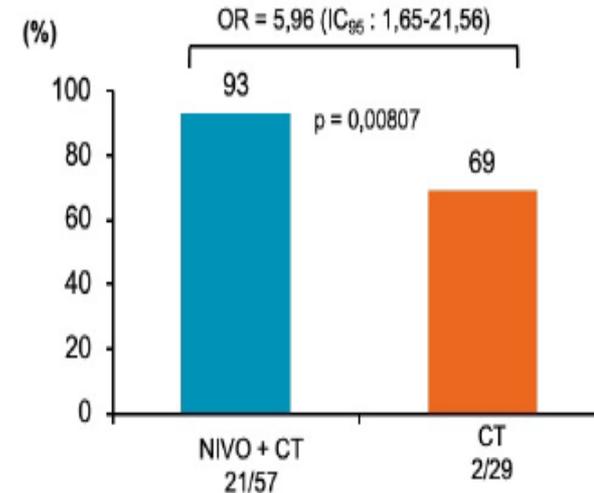
# Etude NADIM: chimio-immunothérapie vs chimiothérapie seule en néo-adjuvant: essai de phase II randomisé

## NADIM : résultats

Taux de réponse histologique complète (critère principal)



Patients ayant pu bénéficier de la chirurgie



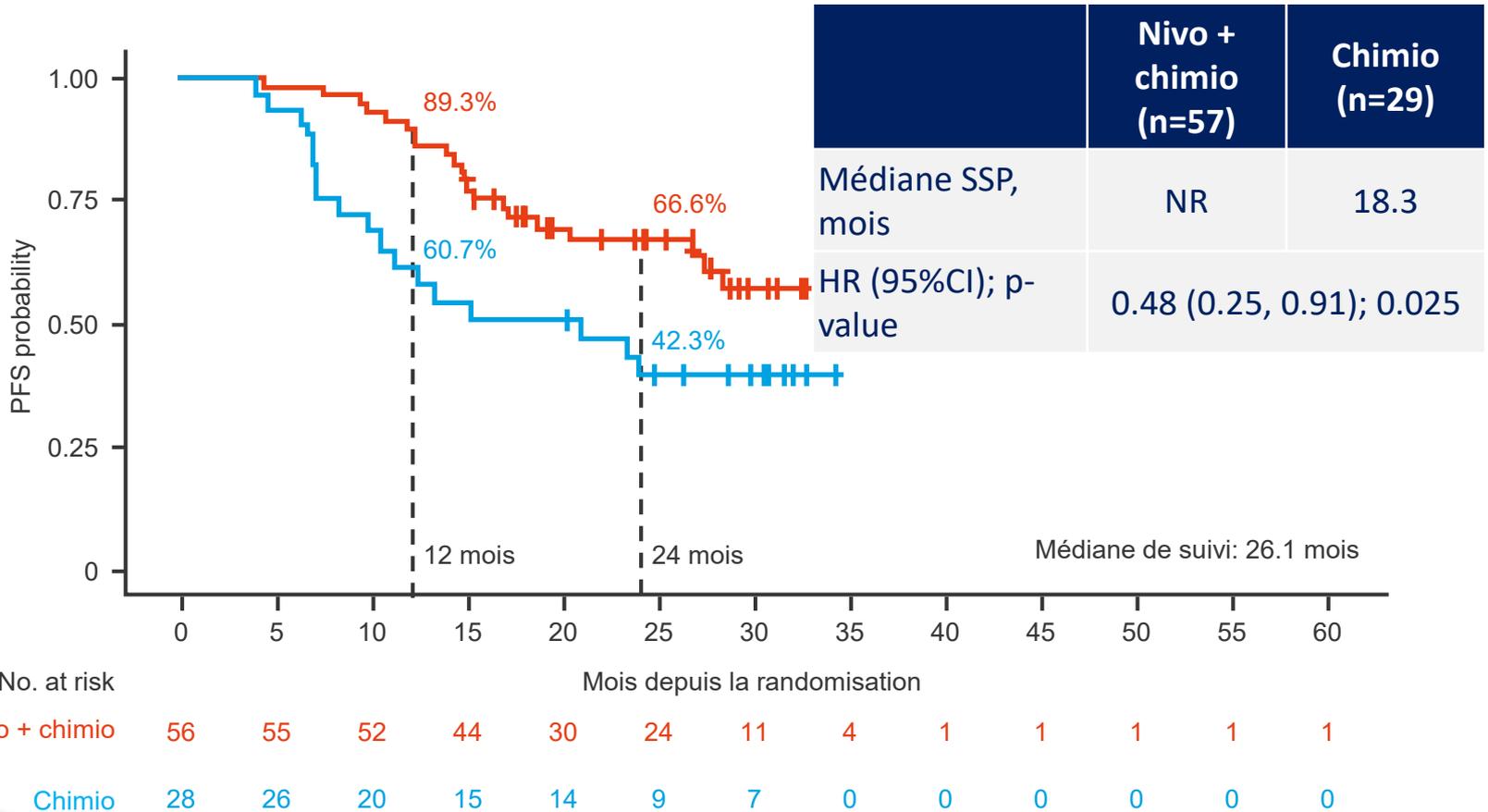
→ Efficacité confirmée de l'association NIVO + CT versus CT seule en néoadjuvant dans les stades IIIA-B

- sur le taux de réponse histologique complète (intérêt prédictif de PD-L1)
- et sans impact défavorable sur la faisabilité de la chirurgie

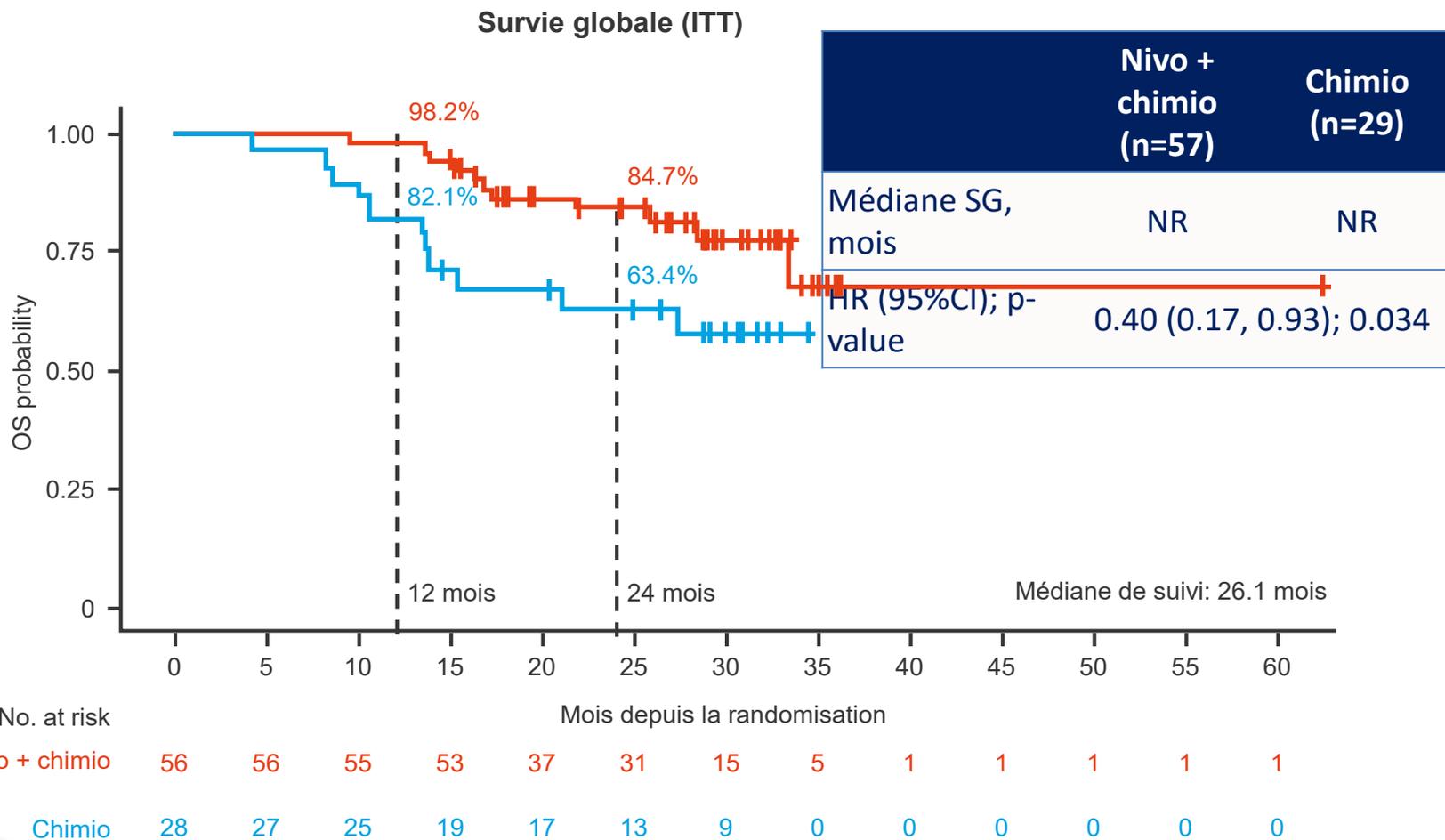
→ Discrète augmentation des toxicités de grade 3-4 (25 versus 10,3 %) dans le groupe NIVO + CT

# Etude NADIM: chimio-immunothérapie vs chimiothérapie seule en néo-adjuvant: essai de phase II randomisé

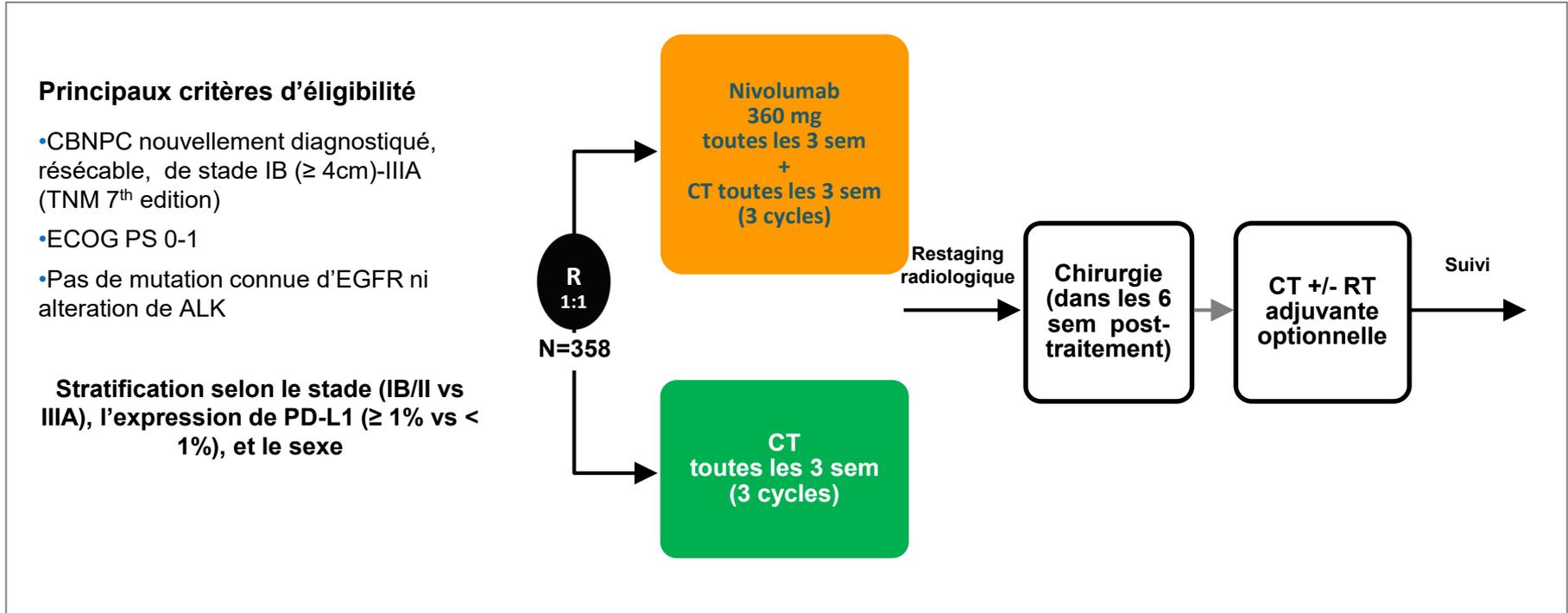
Survie sans progression (ITT)



# Etude NADIM: chimio-immunothérapie vs chimiothérapie seule en néo-adjuvant: essai de phase II randomisé



# CheckMate-816 : chimio-immunothérapie vs chimiothérapie seule en néo-adjuvant pour les CBNPC de stade précoce



## Objectifs primaires :

- pCR par revue pathologique indépendante en aveugle
- Survie sans événement par Comité de revue indépendant en aveugle

## Principaux objectifs secondaires :

- Réponse Pathologique Majeure par revue pathologique indépendante en aveugle
- SG
- Délai jusqu'à décès ou métastases à distance

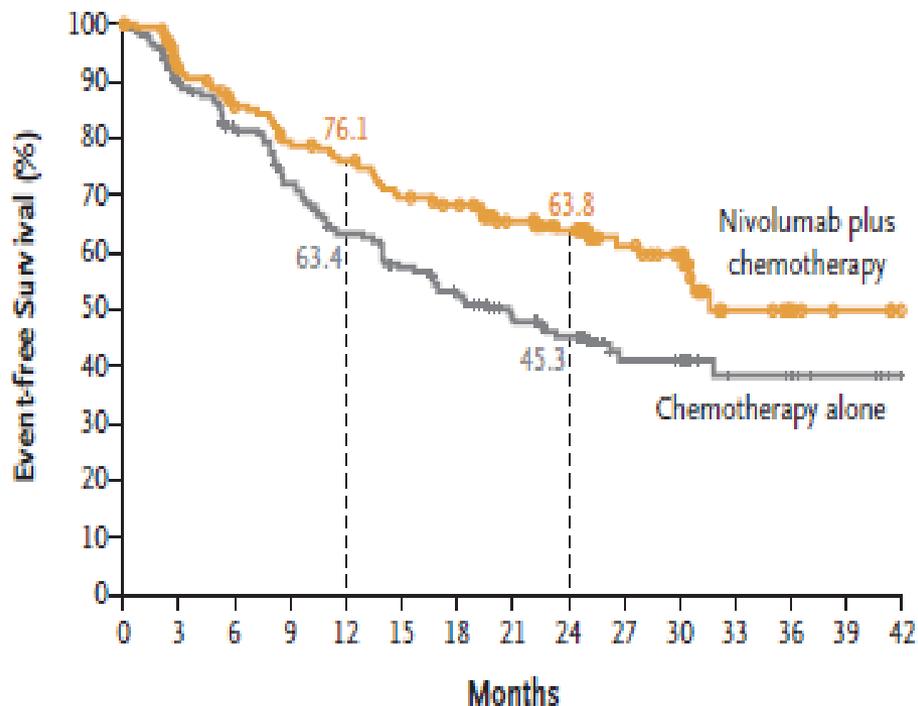
## Principaux critères exploratoires :

- Taux de réponse objective par Comité de revue indépendant en aveugle
- Faisabilité de la chirurgie; Els peri- et post-opératoires liés à la chirurgie

# CheckMate-816 : chimio-immunothérapie vs chimiothérapie seule en néo-adjuvant pour les CBNPC de stade précoce

A

## Survie sans événement



	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI) mo
Nivolumab plus Chemotherapy	179	31.6 (30.2–NR)
Chemotherapy Alone	179	20.8 (14.0–26.7)

Hazard ratio for disease progression, disease recurrence, or death, 0.63 (97.38% CI, 0.43–0.91)

P=0.005

### No. at Risk

Nivolumab plus chemotherapy	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
Chemotherapy alone	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

## Les résultats attendus

Référence	Titre	Sponsor	Stade	Médicaments de référence	Médicaments testés	Critère principal
NCT02998528	CheckMate 816	BMS	IB-III A (7 <sup>e</sup> )	Cis ou carbo + vin/ pem/gem/docé/pacli	± nivo I + N fermé	SSE pCR
NCT03425643	KN 671	Merck	IIA-III A (8 <sup>e</sup> )	Cis + pem ou gem	Pembro ou placebo	SSR SG
NCT03456063	IMpower 030	Genentech	II-III B (8 <sup>e</sup> )	Cis/carbo + nab-pac/ pem/gem	Atézo ou placebo	RPM SSR
NCT03800134	AEGEAN	AstraZeneca	IIA-III B (8 <sup>e</sup> )	Cis + gem ou pem Carbo + pem ou pacli	Durva ou placebo	RPM

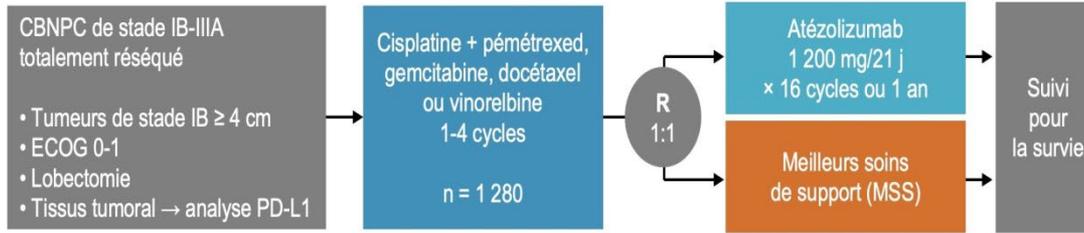
Atézo : atézolizumab ; cis : cisplatine ; carbo : carboplatine ; docé : docétaxel ; durva : durvalumab ; gem : gemcitabine ; I + N : ipilimumab + nivolumab ; nivo : nivolumab ; pacli : paclitaxel ; pembro : pembrolizumab ; pem : pémétrexed ; vin : vinorelbine ; pCR : réponse histologique complète ; RPM : réponse pathologique majeure ; SG : survie globale ; SSE : survie sans événements ; SSR : survie sans récurrence.

**Pour l'instant pas de remboursement de l'immunothérapie en néo-adjuvant**

# Etude IMpower 010:

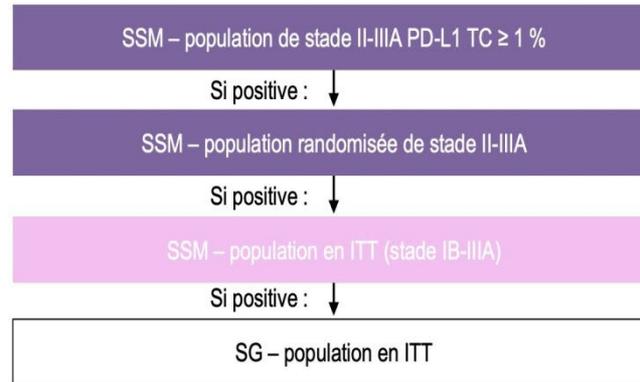
flash.infos  
Actualité au congrès scientifique de l'ESMO IO 2022

## Schéma de l'étude



Facteurs de stratification : sexe ; stade ; histologie ; statut PD-L1

### Test statistiques hiérarchisés des critères d'évaluation



Critère atteint lors de l'analyse intermédiaire de la survie sans maladie (SSM) 
  Critère non testé  
 Critère non atteint lors de l'analyse intermédiaire de la SSM (suivi en cours)

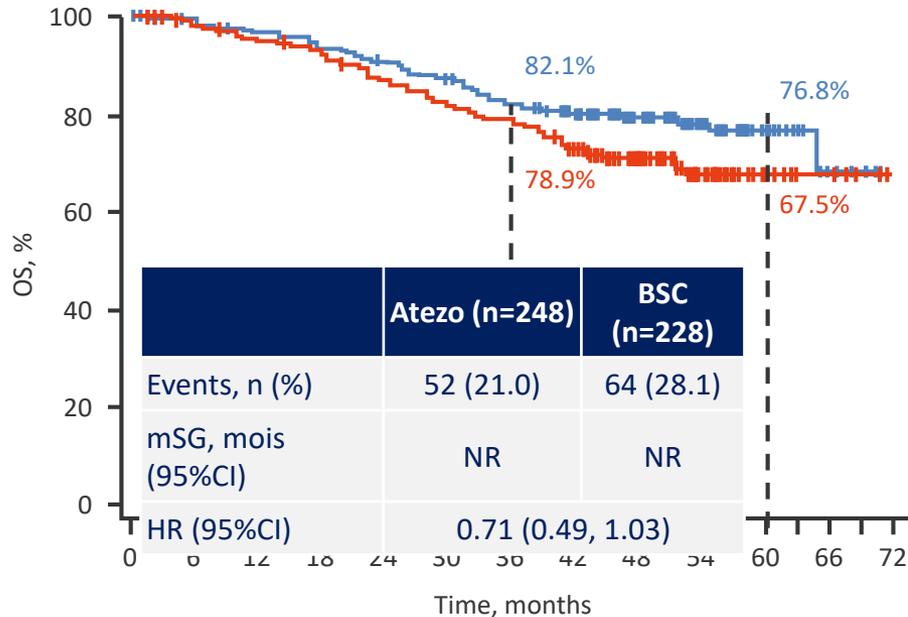
Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de rendre compte de l'actualité de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent pas être utilisées pour la prise de décision médicale. La responsabilité du coordinateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garantis de son objectivité.



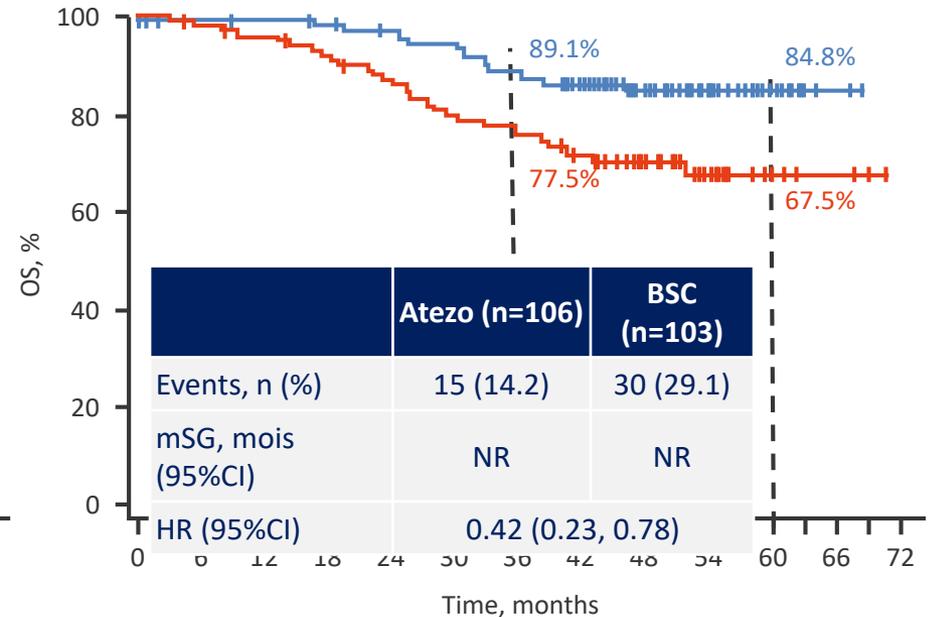
# Etude IMpower 010: actualisation des résultats

## Survie globale

PD-L1 TC ≥1% (stage II-III A)



PD-L1 TC ≥50% (stage II-III A)  
excluding EGFR/ALK+



No. at risk

No. at risk

Time, months	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72												
Atezolizumab	248	241	241	237	234	231	225	222	218	210	208	200	195	190	172	140	116	83	56	37	23	12	5	3	NE
BSC	228	220	214	210	205	201	198	192	185	180	172	167	166	158	140	110	95	72	49	27	15	8	7	4	NE

AMM: « en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récurrence, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 = 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) ». **Autorisat**ion d'Accès Précoce refusée

# Etude Keynote 091/PEARLS: pembrolizumab en adjuvant

## Essai randomisé de phase III en situation adjuvante

### Critères d'éligibilité

- CBNPC confirmé de stade IB (T  $\geq$  4 cm), II ou IIIA selon l'AJCC v7.
- Résection chirurgicale complète avec marges négatives (R0)
- Provision de tissu tumoral pour le testing PD-L1

### Facteurs de stratification

- Stade de la maladie (IB vs II vs IIA)
- PD-L1 TPS (<1% vs 1-49% vs  $\geq$  50%)
- CT adjuvante (oui vs non)
- Région Géographique (Asie vs Europe Est vs Europe Ouest vs reste du monde)

PD-L1 testing  
En centralisé  
avec  
PD-L1 IHC  
22C3pharmDx

### Eligible à la randomisation

- Aucune preuve de la maladie
- ECOG PS 0 ou 1
- CT adjuvante
  - Considérée pour la maladie de stade IB (T  $\geq$  4cm)
  - fortement recommandée pour les maladies de stade II et IIIA
  - Limité à  $\leq$  4 cycles

R  
1:1

**Pembrolizumab**  
200 mg pendant 1 an  
(q3w  $\leq$ 18 administrations)

**Placebo**  
pendant 1 an  
(q3w  $\leq$ 18 administrations)

### Objectif primaire :

- DFS dans population globale
- DFS dans la population PD-L1 TPS  $\geq$  50%

### Objectifs secondaires :

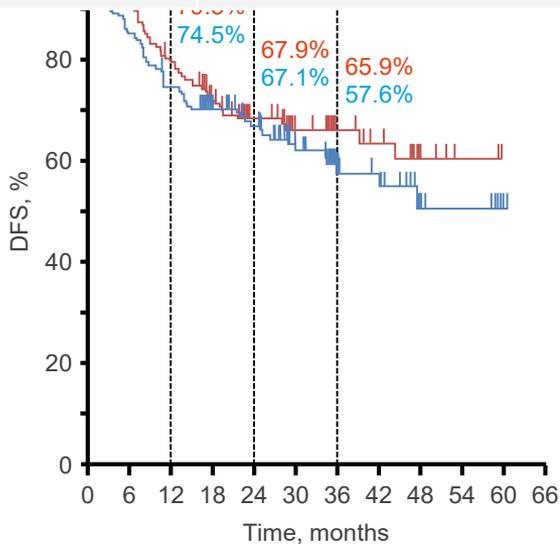
- DFS dans la population globale, PD-L1 TPS  $\geq$  1%.
- SG dans la population globale, PD-L1 TPS  $\geq$  50% et > 1%.
- Survie spécifique au cancer du poumon dans la population globale
- Tolérance

# Etude Keynote 091/PEARLS: pembrolizumab en adjuvant

## DFS: Pembrolizumab vs. placebo by PD-L1 TPS

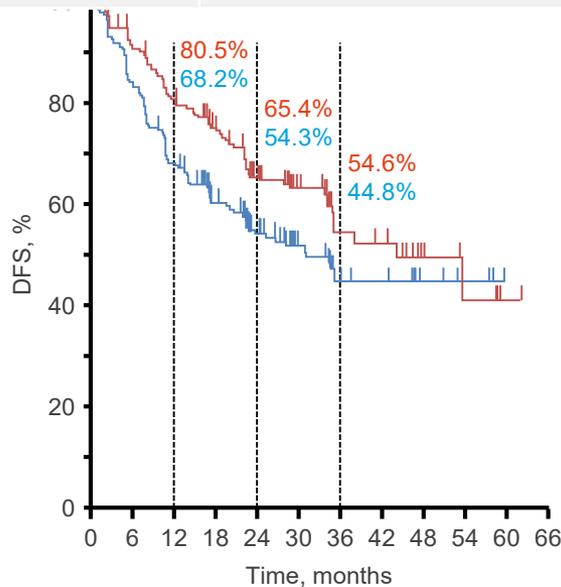
TPS ≥50%

	Pembrolizumab (n=168)	Placebo (n=165)
mDFS, mois (95%CI)	NR (44.3, NR)	NR (35.8, NR)
HR (95%CI); p-value	0.82 (0.57, 1.18); 0.14	



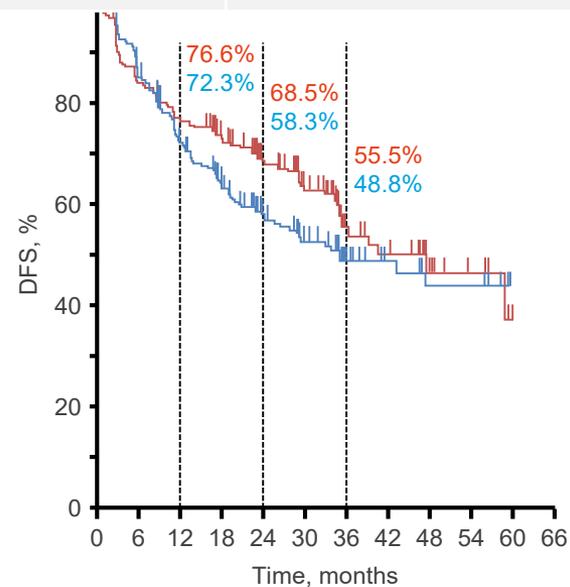
TPS 1–49%

	Pembrolizumab (n=189)	Placebo (n=190)
mDFS, mo (95%CI)	44.2 (34.9, NR)	31.3 (22.5, NR)
HR (95%CI)	0.67 (0.48, 0.92)	



TPS <1%

	Pembrolizumab (n=233)	Placebo (n=232)
mDFS, mo (95%CI)	47.4 (35.0, NR)	34.9 (22.5, NR)
HR (95%CI)	0.78 (0.58, 1.03)	



No. at risk

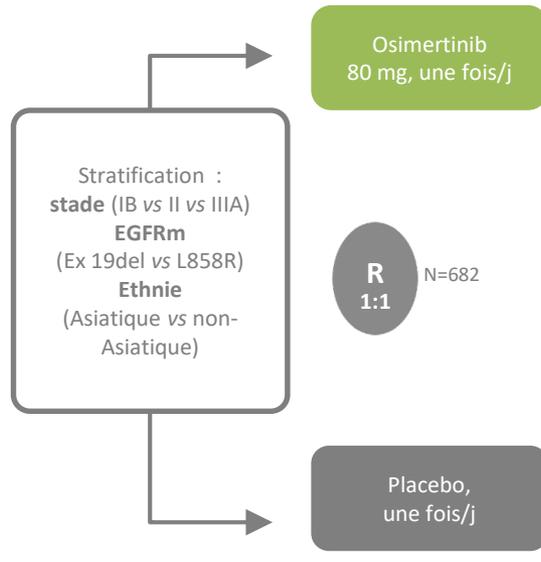
Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab	168	145	126	99	69	50	26	22	7	4	0	0
Placebo	165	140	121	100	75	54	28	22	8	6	1	0

# Essai ADAURA: osimertinib en adjuvant patients mutés EGFR opérés en résection complète

## Patients de stades IB, II, IIIA CBNPC, entièrement réséqués avec ou sans chimiothérapie adjuvante

### Critères d'inclusion :

- ≥ 18 ans (Japon/Taiwan: ≥ 20)
- WHO performance status 0/1
- CBNPC non épidermoïde
- Ex19del/L858R<sup>‡</sup>
- Imagerie cérébrale si non faite en pré-opératoire
- Chirurgie R0
- Intervalle max pour randomisation :
  - 10 sem. sans chimiothérapie adjuvante
  - 26 sem. si chimiothérapie adjuvante



## Durée de traitement : 3 ans

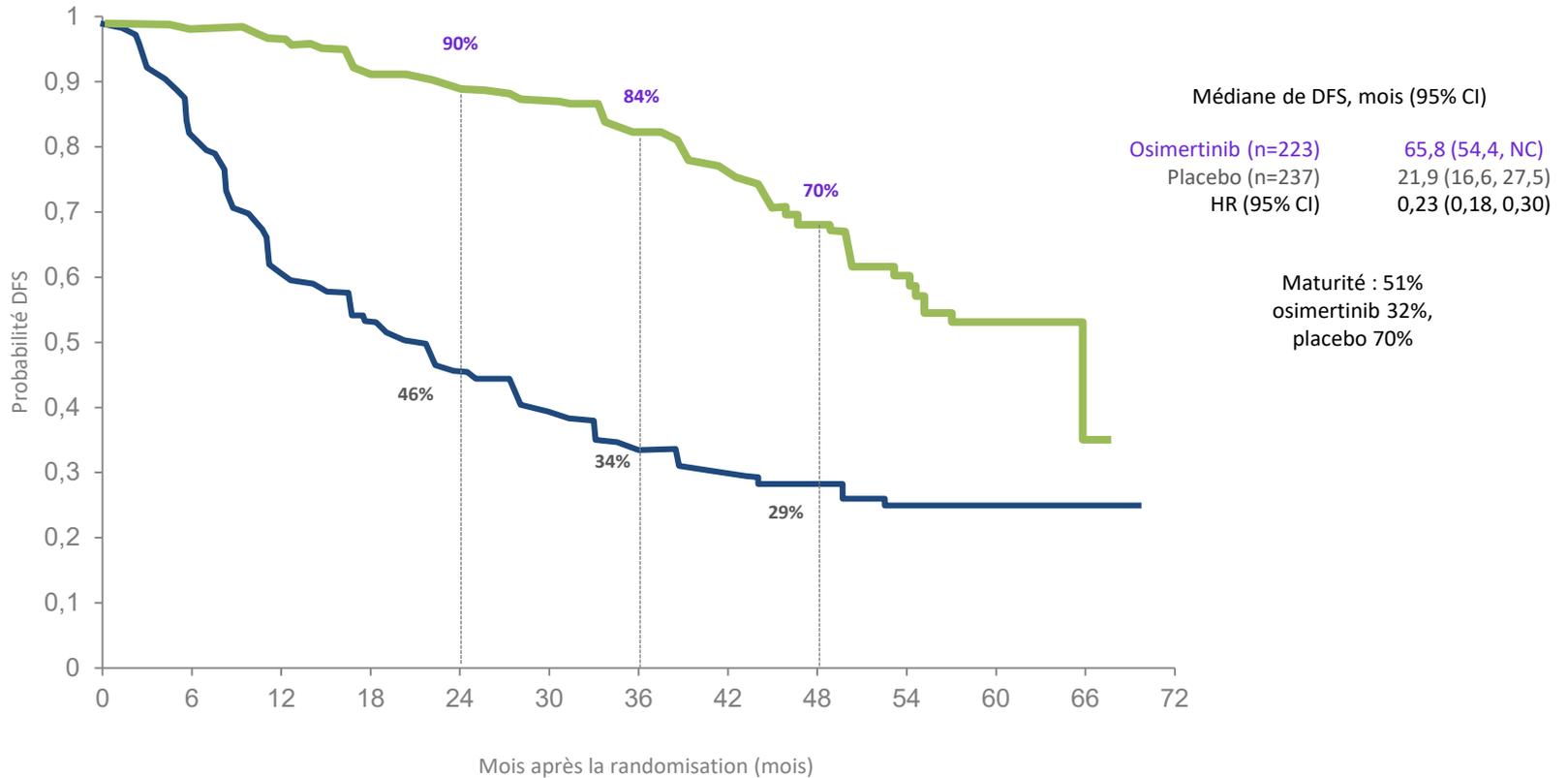
- **Traitement jusqu'à :**
  - Progression
  - Traitement terminé
  - Critères d'arrêts
- **Follow up**
  - Jusqu'à rechute : sem. 12 et 24, puis toutes les 24 sem. jusqu'à 5 ans, puis annuellement
  - Après rechute : toutes les 24 sem. pour 5 ans puis annuellement.

## Objectifs

- **Principal** : DFS selon les investigateurs chez les patients de stades II/IIA,
- **Secondaires** : DFS sur la population globale, DFS à 2, 3, 4 et 5 ans, SG, tolérance, QoL
- **Analyses pré spécifiées exploratoires** : type de rechute, temps jusqu'à progression cérébrale ou décès (CNS DFS)

# Essai ADAURA: osimertinib en adjuvant patients mutés EGFR opérés en résection complète

**Objectif principal : DFS actualisée dans les stades II/IIIA**



No. At risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Osimertinib	233	222	216	202	196	192	174	138	90	45	20	2	0
Placebo	237	191	141	124	106	91	74	61	41	23	11	1	0

# Conséquences pratiques sur le diagnostic initial des stades précoces

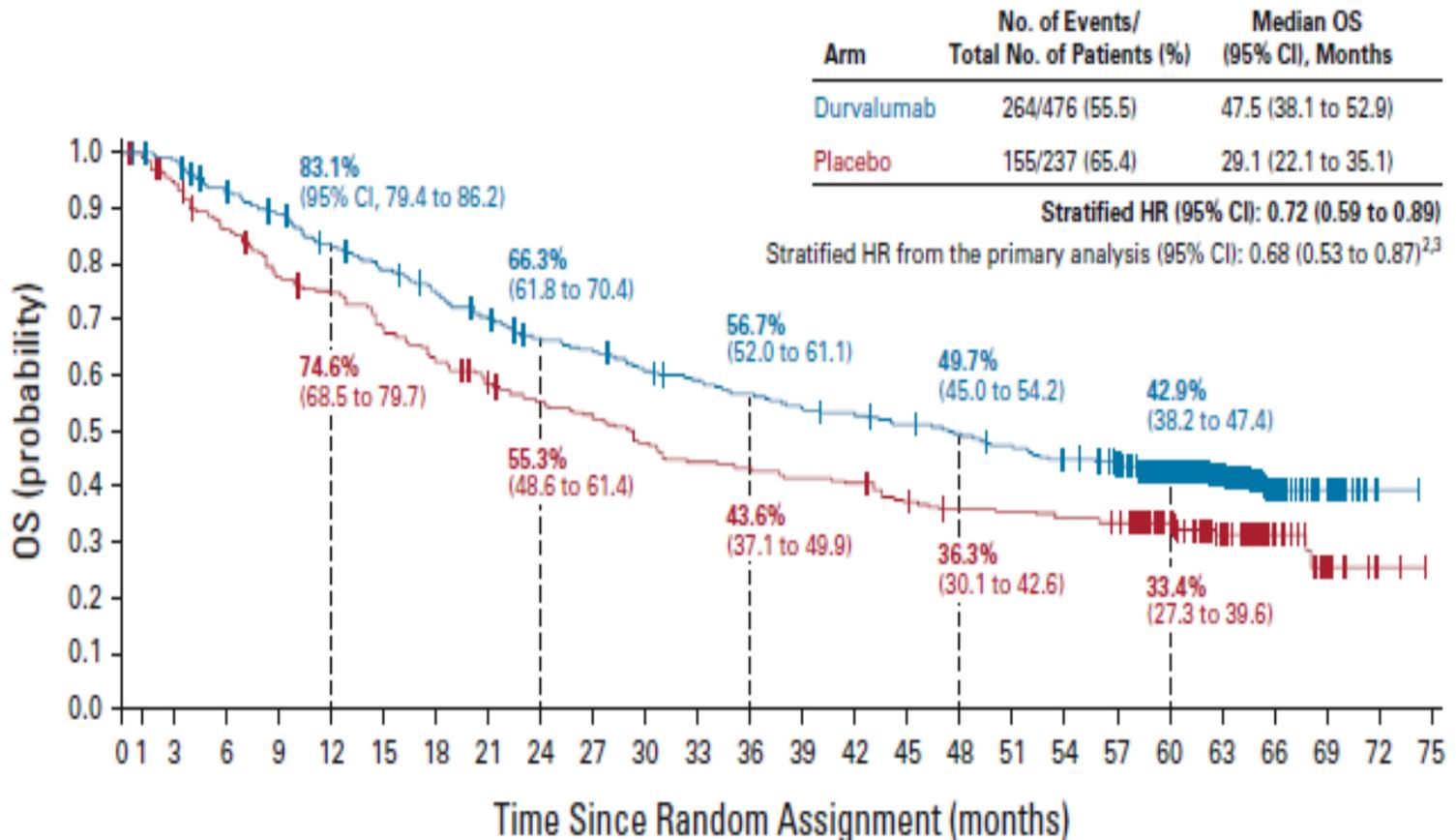
- Nécessité d'avoir avant la chirurgie un diagnostic histologique:
  - Biopsie initiale: PTP la plupart du temps
  - Biologie moléculaire indispensable:
    - Si pas de mutation EGFR, ni de réarrangement ALK:
      - ❖ CT + ICI en néo-adjuvant
    - Si mutation EGFR ou réarrangement ALK:
      - ❖ Chirurgie d'emblée + TT adjuvant
  - Expression PD-L1
- Résécabilité définie au départ avant TT néo-adjuvant.

# Stades III localement avancés



# Essai PACIFIC

## Etude PACIFIC: survie globale à 5 ans



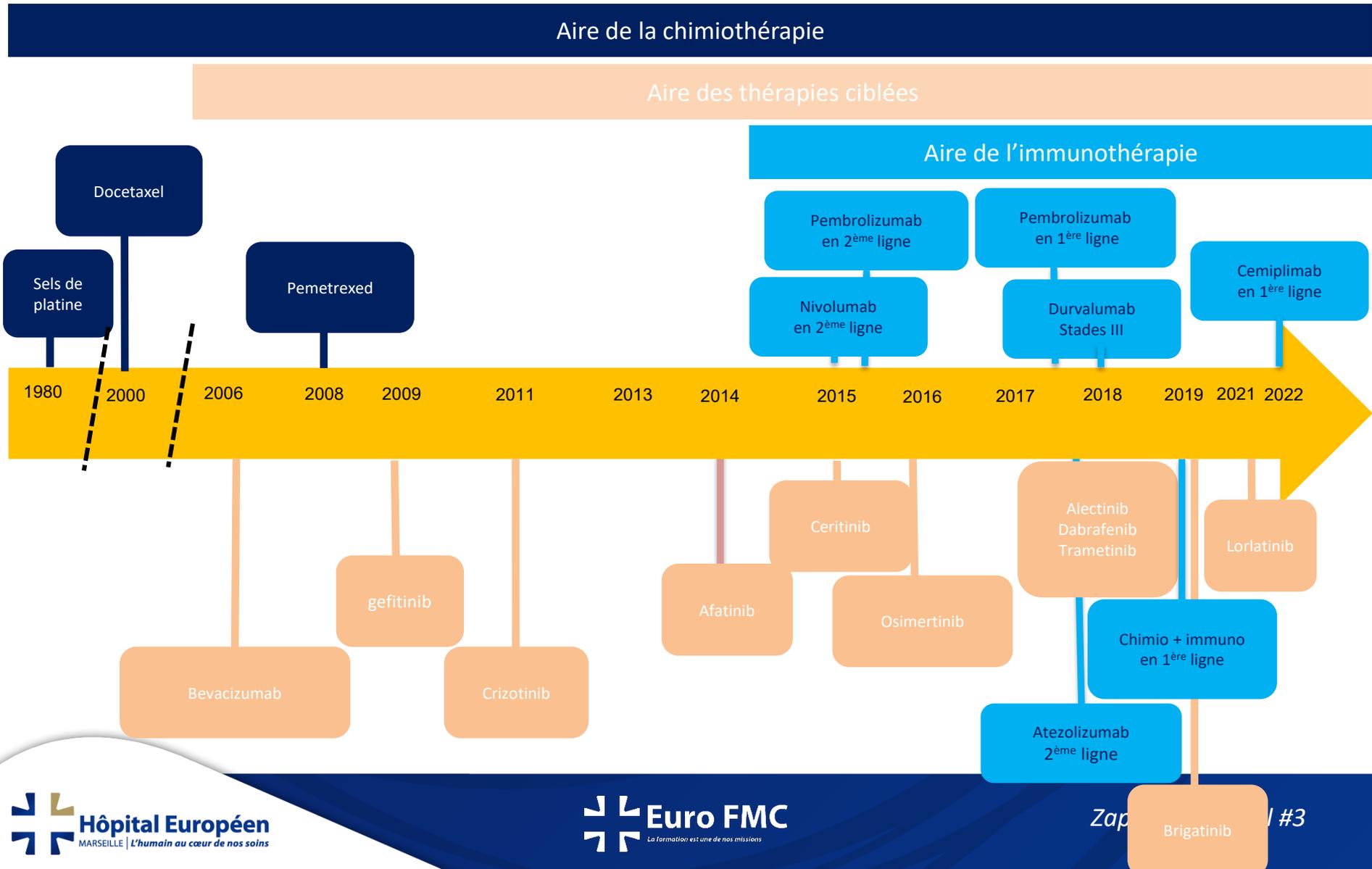
No. at risk:

Durvalumab	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

# CBNPC de stade IV



# 2 révolutions en 15 ans...



# **CBNPC de stade IV avec anomalie moléculaire ciblable**



**Année 2022 = année KRAS**



# Résultats à long terme étude CODEBREAK 100

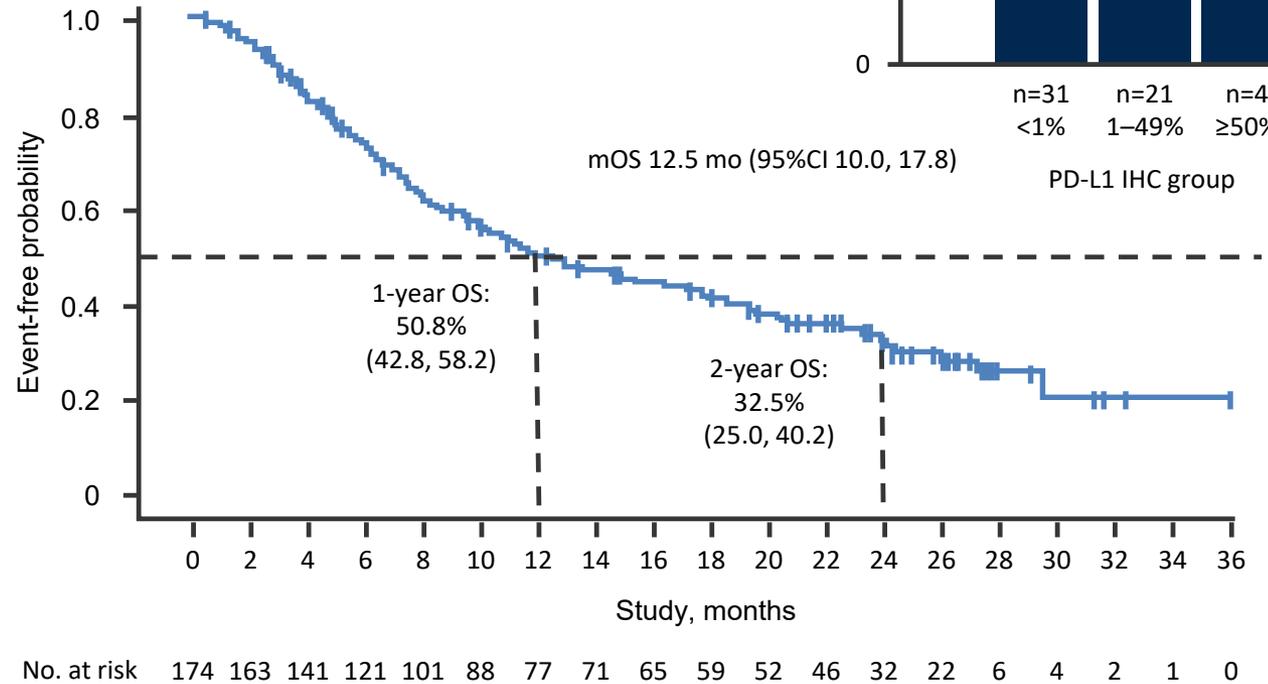
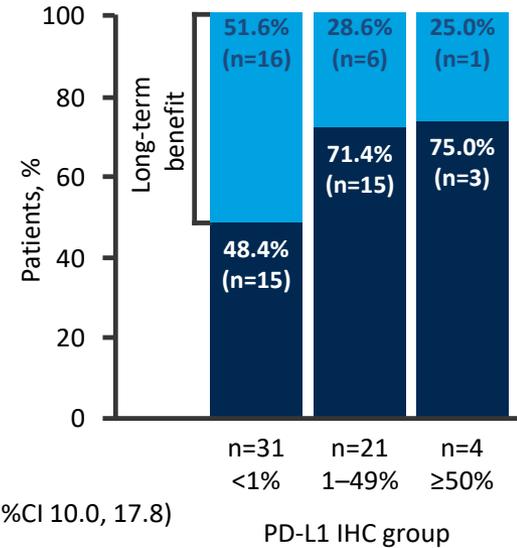
- CBNPC
- Localement avancé ou stade IV
- Mutation KRAS G12C
- En progression après 1 ou plusieurs lignes
- Données phase I/II poolées (n=174)

Sotorasib 960 mg/j PO

Objectif principal: RO (RECIST v1.1, ICR)

Réponse	n=172
<b>RO, % (95%CI)</b>	<b>40.7 (33.3, 48.4)</b>
RC	5 (2.9)
RP	65 (37.8)
SD	74 (43.0)
PD	23 (13.4)
NE	5 (2.9)
<b>DCR, % (95%CI)</b>	<b>83.7 (77.3, 88.9)</b>
mPFS, mo (95%CI)	6.3 (5.3, 8.2)
mDoR, mo (95%CI)	12.3 (7.1, 15.0)

■ PFS ≥12 (n=40)  
■ PFS ≤3 and not PR/CR (n=62)



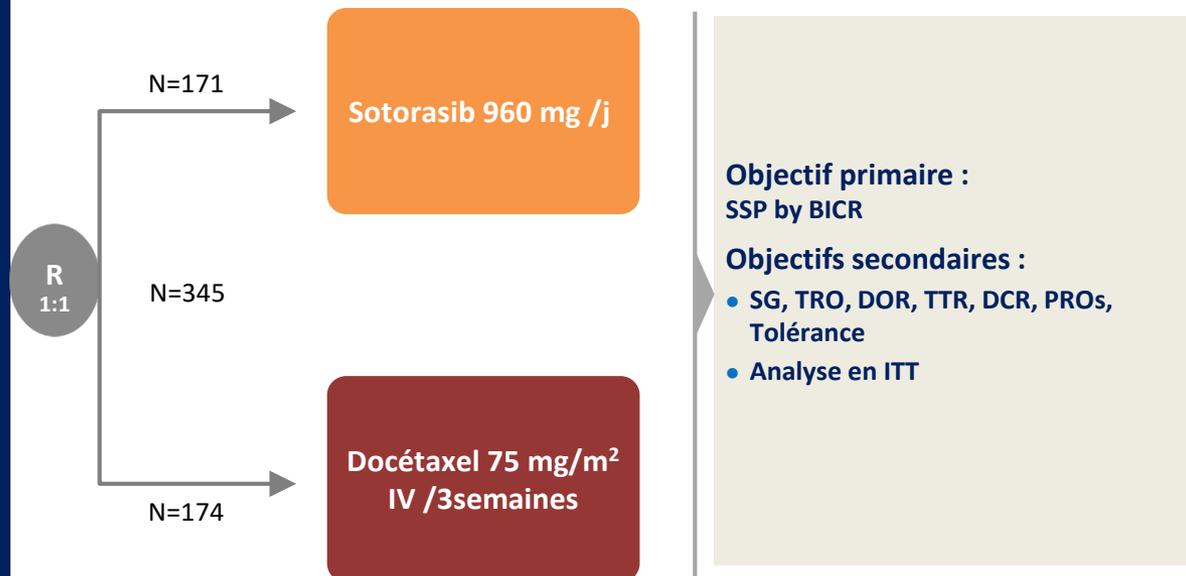
## Phase III sotorasib vs docétaxel: étude CODEBREAK 200

## Critères d'éligibilité

- CBNPC métastatique ou localement avancés non résectable avec mutation KRAS G12C
- ≥ 1 ligne thérapeutique incluant une chimiothérapie par doublet à base de platine et un inhibiteur des checkpoints immunitaires
- Absence de métastases cérébrales symptomatiques/non stabilisées
- ECOG PS ≤ 1

## Stratification sur :

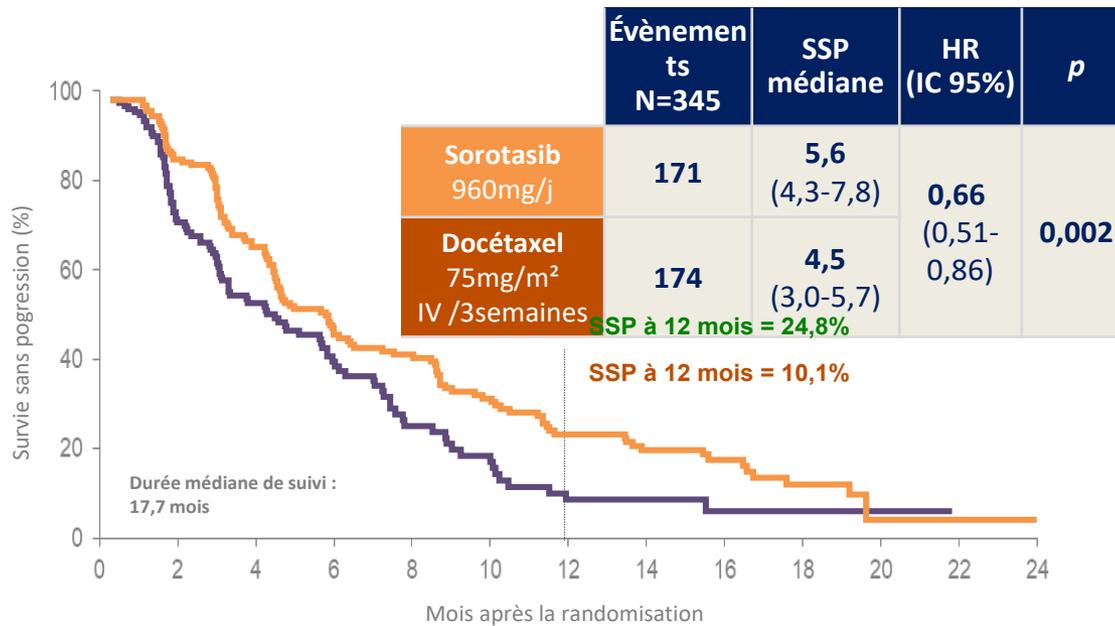
- Lignes thérapeutiques précédentes (1 vs 2 vs > 2)
- Ethnie (Asiatique vs non-Asiatique)
- Présence de métastases cérébrales (oui vs non)



Le protocole a été amendé pour réduire le nombre de personnes à inclure de 650 à 330 avec cross over permis de docétaxel vers sotorasib à progression.

## Phase III sotorasib vs docétaxel: étude CODEBREAK 200

## Critère de jugement principal : Survie sans progression



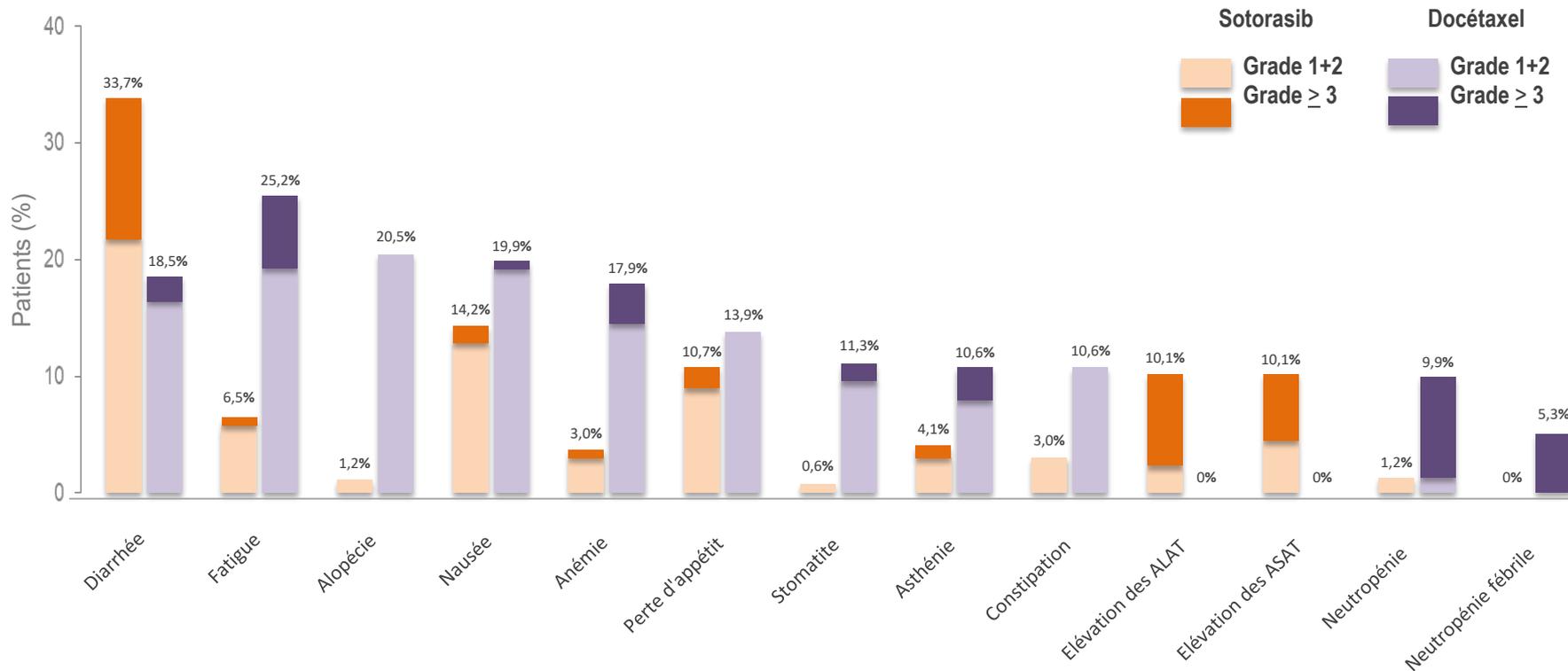
- Étude positive avec diminution du risque de progression de 34% par rapport au docétaxel ( $p = 0,002$ ) ;
- SSP à 12 mois de 24,8% avec sotorasib *versus* 10,1% avec docétaxel

Nb à risque .....

171	139	93	63	56	38	30	24	14	6	2	1	0
174	93	62	36	20	10	7	5	3	1	1	0	0

## Phase III sotorasib vs docétaxel: étude CODEBREAK 200

Et les plus fréquents : tout grade ( $\geq 10\%$ ) ou grade  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ )



Et de Grade 3+ les plus fréquents avec sotorasib : diarrhée et cytolysé hépatique ;  
avec docétaxel : neutropénie, fatigue, et neutropénie fébrile

# Autres anomalies moléculaires



# Tepotinib dans les CBNPC avec mutation du site d'épissage de l'exon 14 de C-Met: Analyse de la cohorte C de l'étude VISION

- CBNPC avancé
- Pas d'altération d'EGFR, ni de ALK
- Mutation exon 14 C-Met par biopsie liquide et/ou tissulaire

**Cohorte A**  
mutation exon 14 C-Met  
(primary)

**Cohorte C**  
mutation exon 14 C-Met  
(confirmatory)

**Tepotinib**  
500 mg/day

**Primary endpoint:**

- ORR (RECIST v1.1, IRC)

**Secondary endpoints:**

- DoR, PFS, OS, safety

	Cohortes A + C (n=313)
<b>TRAEs, %</b>	
Any	91.7
Grade ≥3	34.2
Led to dose reduction	33.5
Led to treatment interruption	42.5
Led to	14.7

Réponse Cohorte	Tous (n=161)	1L (n=69)	2L (n=51)
<b>C</b>			
ORR, %	54.7	62.3	51.0
(95%CI)	(46.6, 62.5)	(49.8, 73.7)	(36.6, 65.2)
DCR, %	80.1	87.0	82.4
(95%CI)	(73.1, 86.0)	(76.7, 93.9)	(69.1, 91.6)
mDoR, mo	20.8	NE	12.6
(95%CI)	(12.5, NE)	(10.4, NE)	(4.3, NE)
mSSP, mo	13.8	15.9	13.8
(95%CI)	(10.4, NE)	(10.8, NE)	(6.9, NE)

10,9% d'oedèmes de grade ≥ 3

# Mécanismes de résistance à l'Osimertinib en première ligne: Etude ELIOS A

## Conclusions:

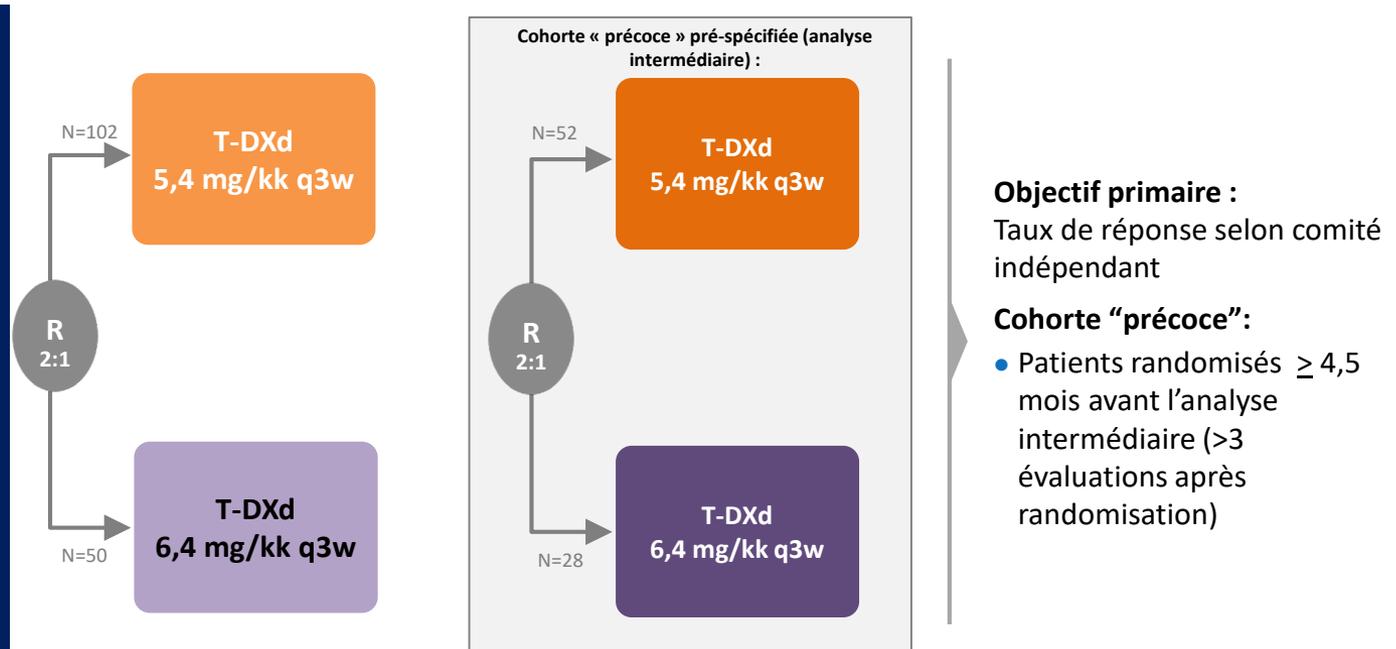
- Analyses tissulaires tumorales avant traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par osimertinib et à la progression pour des CBNPC *EGFR* mutés
- Anomalies acquises à la résistance les plus fréquentes: **amplifications de MET, mutation *EGFR* C797S, amplifications de NKX2.1**
- D'autres anomalies retrouvées moins fréquentes mais pouvant être intéressantes car ciblables (ex anomalies de ALK, FGFR et BRAF).
- **Biopsies disponibles chez seulement 39% des patients**, mettant en avant les difficultés de "vraie vie" à récupérer du matériel tumoral  
→ Biopsies liquides comme nouvel outil plus efficient ?

# Trastuzumab-Deruxtecan dans le CBNPC avec altération HER2: étude DESTINY-Lung02

## Design de l'étude

### Critères principaux :

- CBNPC avancé avec altération HER2
- PS 0-1
- $\geq 1$  ligne de traitement préalable à base de platine
- Période de "washout"
- Atteinte du SNC autorisée si traité/asymptomatique
- Stratification : exposition préalable aux anti-PD(L)1



### Objectif primaire :

Taux de réponse selon comité indépendant

### Cohorte "précoce":

- Patients randomisés  $\geq 4,5$  mois avant l'analyse intermédiaire (>3 évaluations après randomisation)

# Trastuzumab-Deruxtecan dans le CBNPC avec altération HER2: étude DESTINY-Lung02

## Données d'efficacité et de sécurité

Cohorte « précoce »	Données d'efficacité et de sécurité									
	Etude	N	TRO (%)	Taux de contrôle (%)	Durée de réponse (mo.)	SSP (mo.)	SG (mo.)	G3/4 EI (%)	Pneumo. interstielle (%)	suivi (%)
Destiny Lung 02 T-DXd 5,4mg/kg	Ph2	52	54%	90%	8,7mo	-	-	37%	8%	5,6mo
Destiny Lung 02 T-DXd	Ph2	28	43%	93%	5,9mo	-	-	71%	18%	5,4mo
Cohorte totale (focus PID)	Etude	N	Pneumo. interstielle (%)	G1 (%)	G2 (mo.)	G3 (mo.)	G4 (mo.)	Temps médian avant PID	Guérison	FU (mo)
	Destiny Lung 02 T-DXd 5,4mg/kg	Ph2	101	6%	3%	2%	1%	-	67,5 (40-207)	50%
Destiny Lung 02 T-DXd 6,4mg/kg	Ph2	50	14%	2%	12%	0%	-	41 (36-208)	14%	5,4mo
Destiny Lung 01	Ph2	91	26%	3.3%	16.5%	4.4%	G5	141	54%	13mo

Une future option thérapeutique pour les CBNPC avec altération *HER2*

## Molécules en accès dérogatoire

Anomalie	DCI	Laboratoire	Statut	Indication
Insertion exon 20 EGFR	Mobocertinib	Takeda	AAC	CBNPC avancé/métastatique. Mutation EGFR/Insertion exon 20 2 <sup>ème</sup> ligne après platine
	Pozotinib	Spectrum Ph.	AAC	CBNPC avancé/métastatique. Mutation EGFR/Insertion exon 20 2 <sup>ème</sup> ligne
	Amivantamab	Janssen	AAP	CBNPC métastatique. Mutation EGFR exon 20 , 2 <sup>ème</sup> ligne après platine
Exon 14 C-Met	Crizotinib	Pfizer	CPC	CBNPC avancé/métastatique mutation Exon 14 c-MET, 2 <sup>ème</sup> ligne après platine.
KRAS G12C	Sotorasib	Amgen	AAP	CBNPC avancé/métastatique mutation KRAS G12C. 2 <sup>ème</sup> ligne
CBNPC stades III	Durvalumab	Astra Zeneca	CPC	CBNPC localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de pd-11 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable
CBNPC ROS1	Reprotrectinib	Turning Point Therapeutics Inc	AAC	TKI ciblant ALK, ROS1, NTRK1/2/3 (absence de critère d'auto-justification)

AAC: autorisation d'accès compassionnel – CPC – Cadre de Prescription Compassionnelle (ex RTU)

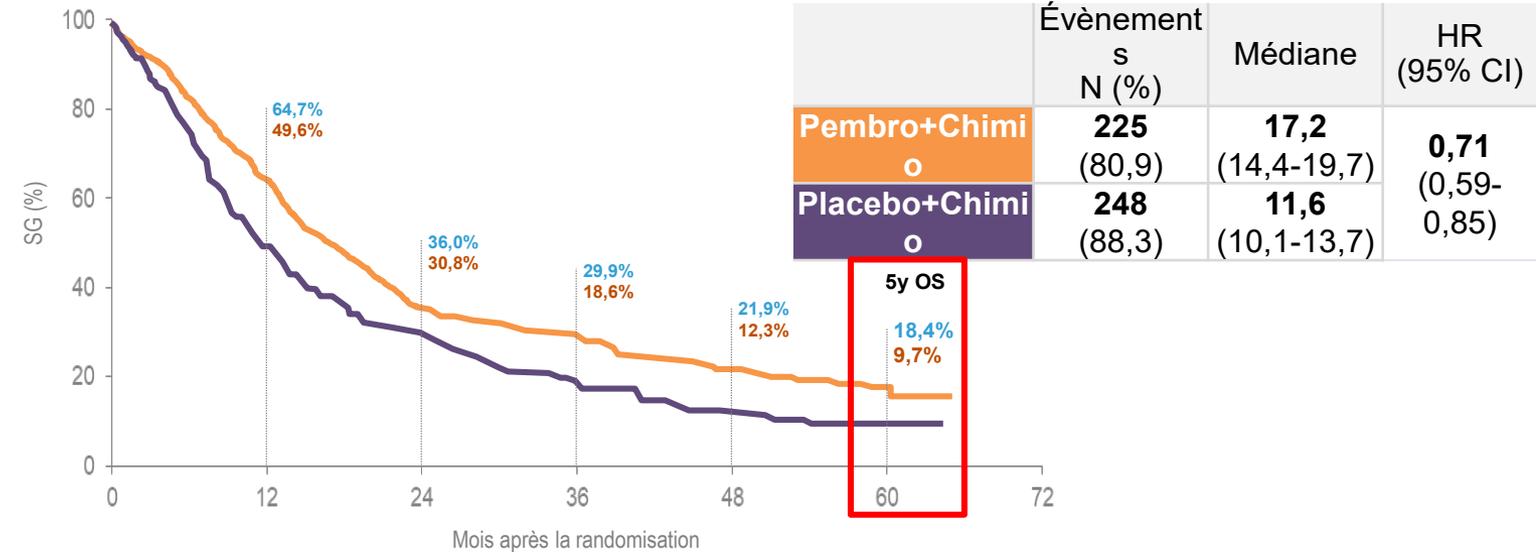
AAP: autorisation d'accès précoce

# Stades IV sans anomalie moléculaire ciblable



# Résultats à 5 ans études KEYNOTE 407 et KEYNOTE 189

## Etude 407: survie globale



Nb à risque

278	180	100	83	60	10	0
281	137	84	50	33	7	0

	PD-L1 TPS ≥ 50%		PD-L1 TPS 1%–49%		PD-L1 TPS < 1%	
	Pembro + chimio (n = 73)	Placebo + chimio (n = 73)	Pembro + chimio (n = 103)	Placebo + chimio (n = 104)	Pembro + chimio (n = 95)	Placebo + chimio (n = 99)
SG HR (95% CI)	0.68 (0.47–0.97)		0.61 (0.45–0.83)		0.83 (0.61–1.13)	
Taux de SG à 5 ans	23.3	8.3	20.6	7.6	10.7	13.1

# Etude EMPOWER-Lung 1: résultats de la poursuite du cémplimab + CT seconde ligne, CBNPC PD-L1 ≥ 50%

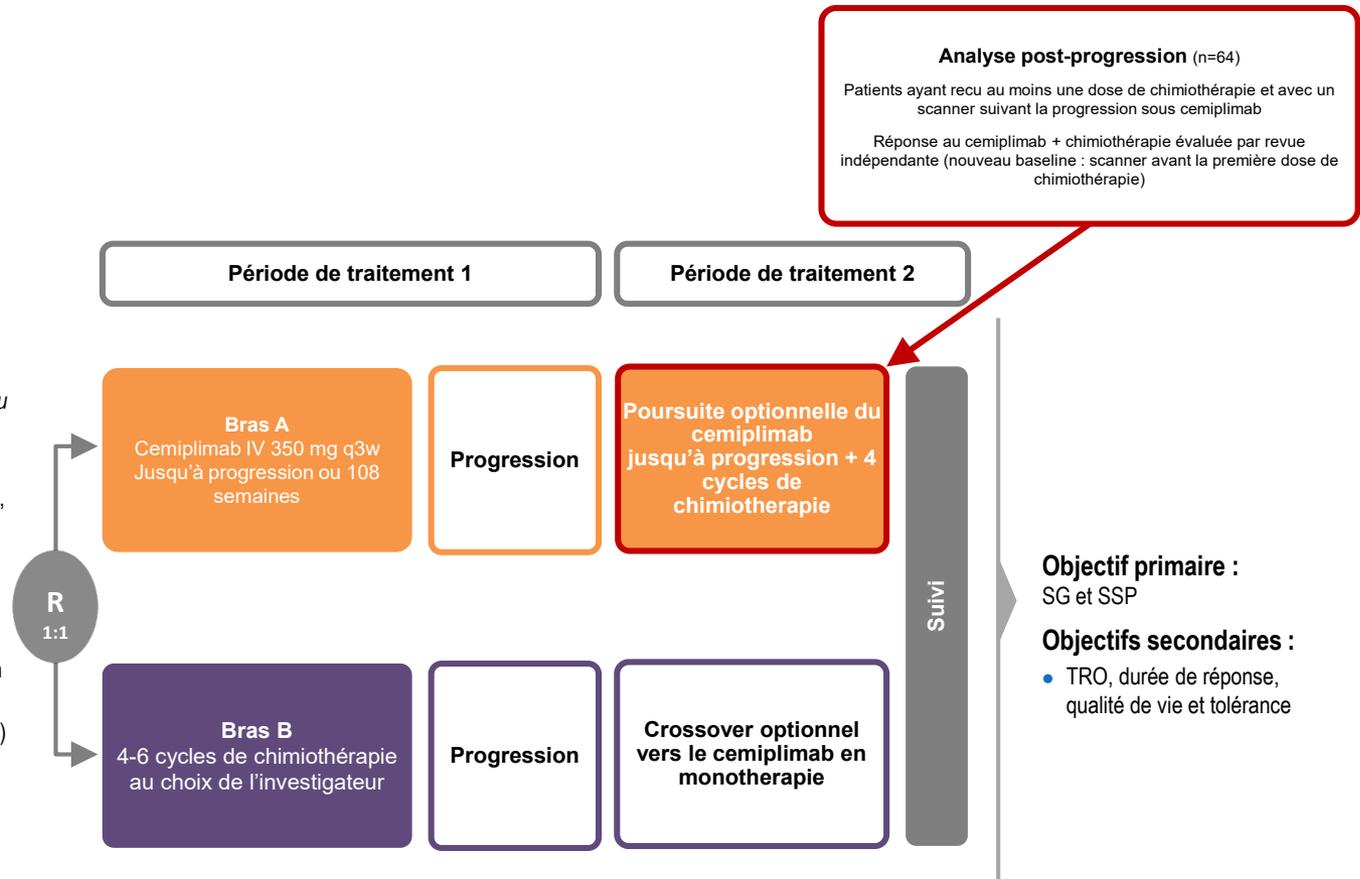
## Design de l'étude

### Critères d'éligibilité principaux :

- CBNPC non traités
- PD-L1 > 50%
- Pas de mutation *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*
- ECOG PS 0 ou 1
- Métastases cérébrales traitées, cliniquement non évolutives (Infection VHB, VHC ou VIH contrôlée autorisée)

### Stratification

- Histologie (épidermoïde vs non épidermoïde)
- Région (Europe, Asie ou autres)



La poursuite de cemiplimab en période 2 avec l'ajout de 4 cycles de chimiothérapie n'est pas recommandée par l'AMM

SG: survie globale,

SSP: survie sans progression,

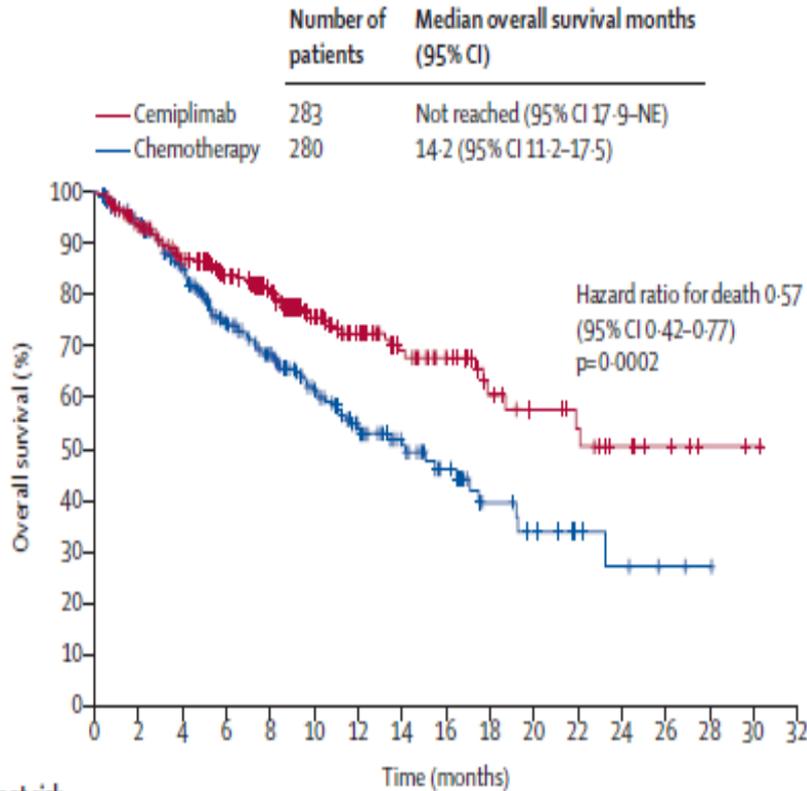
TRO: Taux de réponse

Objectif Marseille | L'humain au cœur de nos soins

Hôpital Européen

# EMPOWER Lung 1 : SG et SSP (population PD-L1 ≥ 50%)

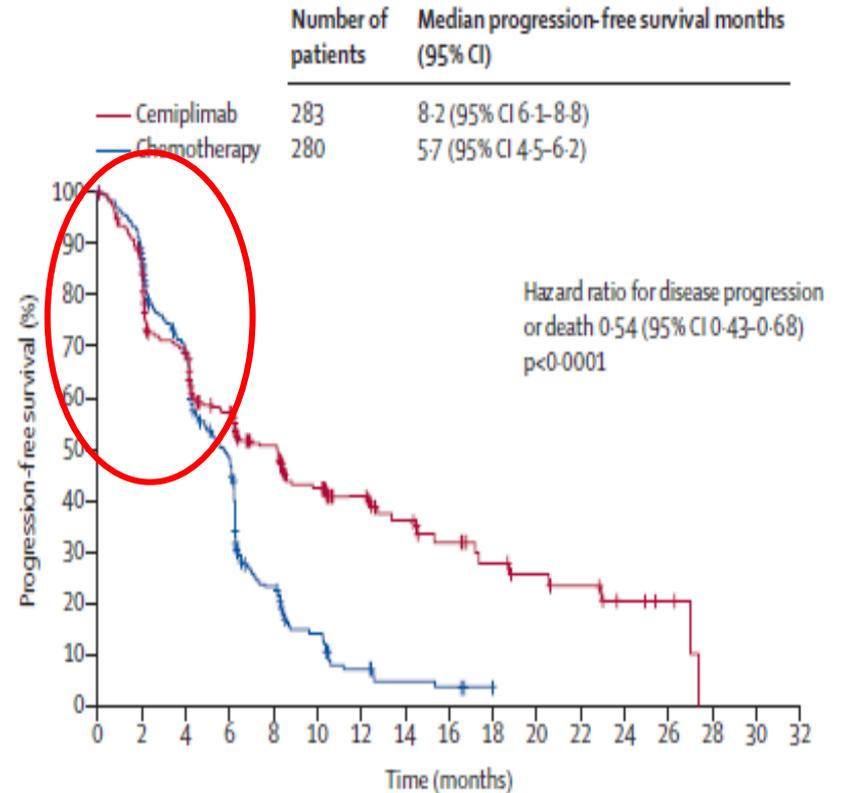
**A Overall survival in the PD-L1 ≥ 50% population**



Number at risk  
(number censored)

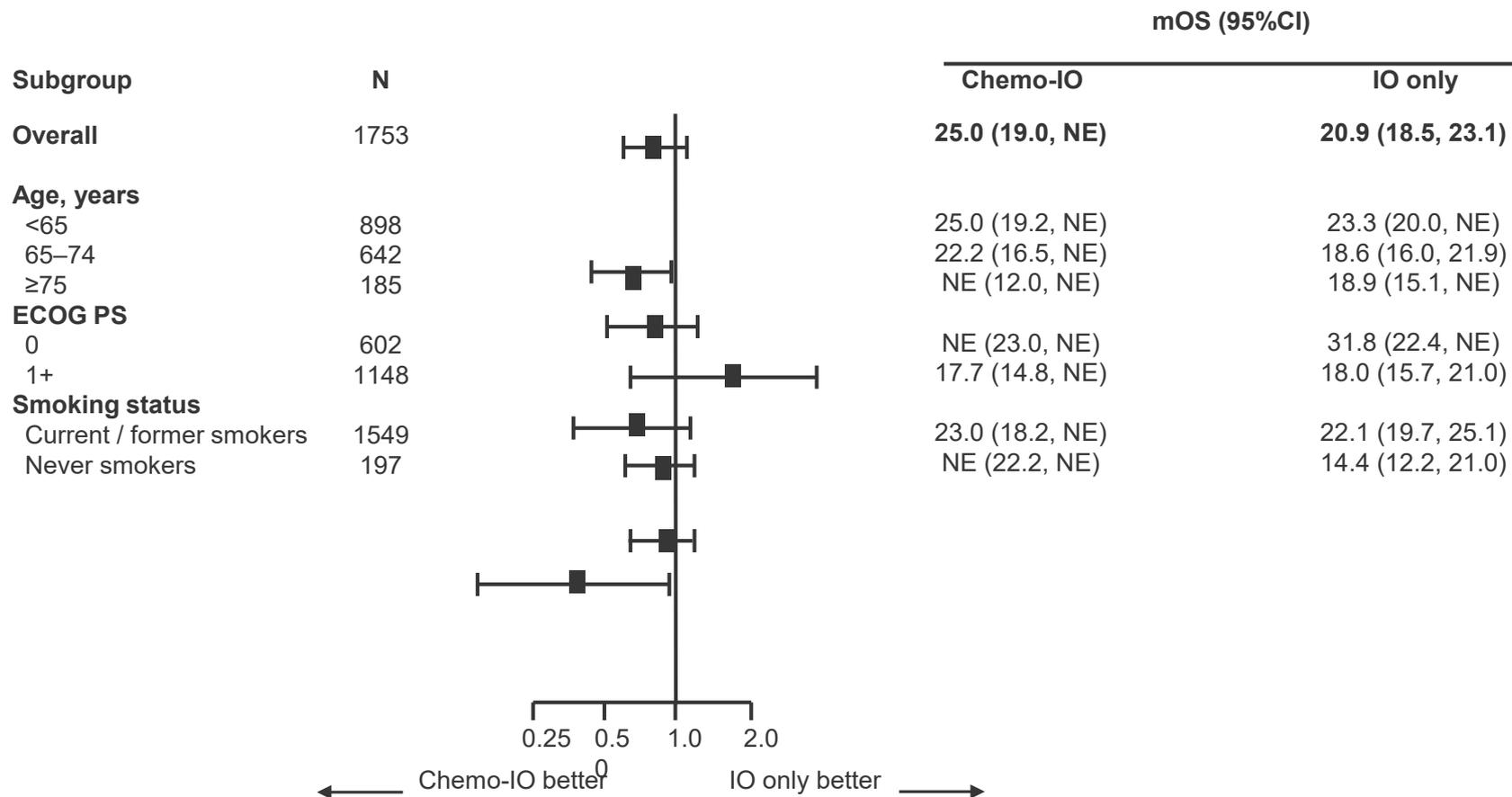
Cemiplimab	283	244	203	177	154	108	83	55	42	24	18	15	10	6	3	1	0
	(0)	(21)	(46)	(65)	(82)	(119)	(140)	(165)	(177)	(192)	(197)	(199)	(203)	(207)	(210)	(212)	(213)
Chemotherapy	280	239	198	153	125	87	57	41	25	15	11	6	4	2	1	0	0
	(0)	(24)	(45)	(66)	(82)	(110)	(130)	(144)	(156)	(163)	(165)	(170)	(171)	(173)	(174)	(175)	(175)

**B Progression-free survival in the PD-L1 ≥ 50% population**



Cemiplimab	283	221	162	123	92	59	43	28	20	14	11	9	5	3	0	0	0
	(0)	(24)	(42)	(55)	(73)	(93)	(107)	(118)	(123)	(127)	(129)	(130)	(133)	(135)	(136)	(136)	(136)
Chemotherapy	280	220	157	104	42	20	8	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	(0)	(31)	(48)	(56)	(67)	(75)	(78)	(80)	(80)	(83)	(83)	(83)	(83)	(83)	(83)	(83)	(83)

# Anti-PD-(L)1 avec ou sans chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne CBNPC PD-L1 ≥ 50%: analyse poolée de la FDA

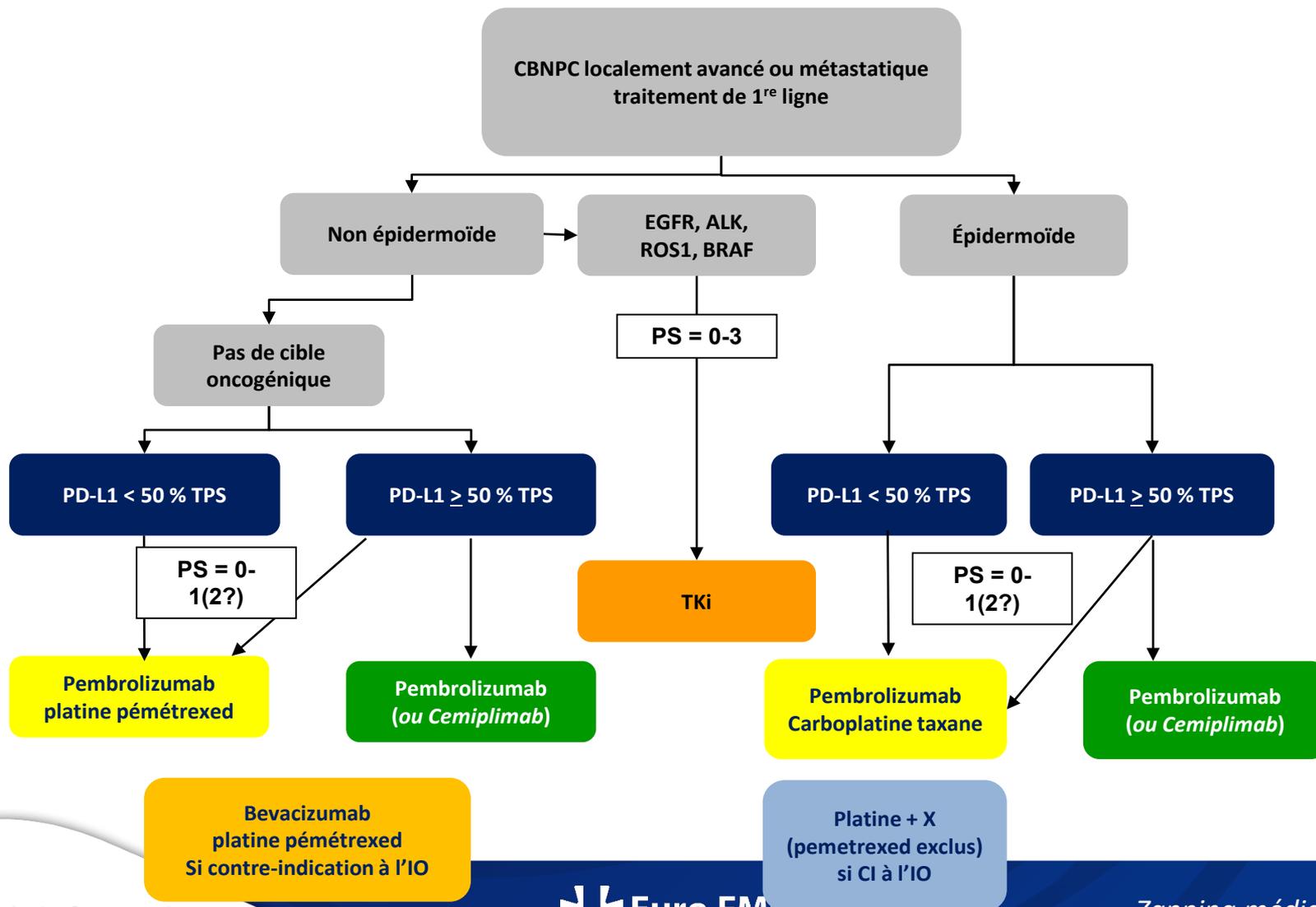


Résultats similaires en termes de survie globale entre CT + IO vs IO seule dans les CBNPC PD-L1 ≥ 50%

## Nombreuses questions en suspens

- Durée de l'immunothérapie et/ou chimio-immunothérapie:
  - Critères d'arrêt?
  - TEP-TDM?qx
  - Essai IFCT 21-03 DIAL
- Populations particulières:
  - Patients PS = 2 ou 3 (essai IFCT 18-02 Save Immune)
  - Patients âgés > 75 ans, > 80 ans, (essai GFPC ENERGY, IFCT 18-05 ELDERLY)
  - Patients avec maladie auto-immune,
  - Patients sous corticoïdes > 10 mg/j,
  - Patients sous Immunosuppresseurs,
  - Patients HIV+, hépatite C, etc...
- Rechallenge de l'immunothérapie,
- Quelle stratégie en cas « d'oligoprogression »,
- Patients avec « addiction oncogénique »:
  - Essai GFPC Immuno-Addict

# Arbre décisionnel CBNPC stades IV 1<sup>ère</sup> ligne en 2023



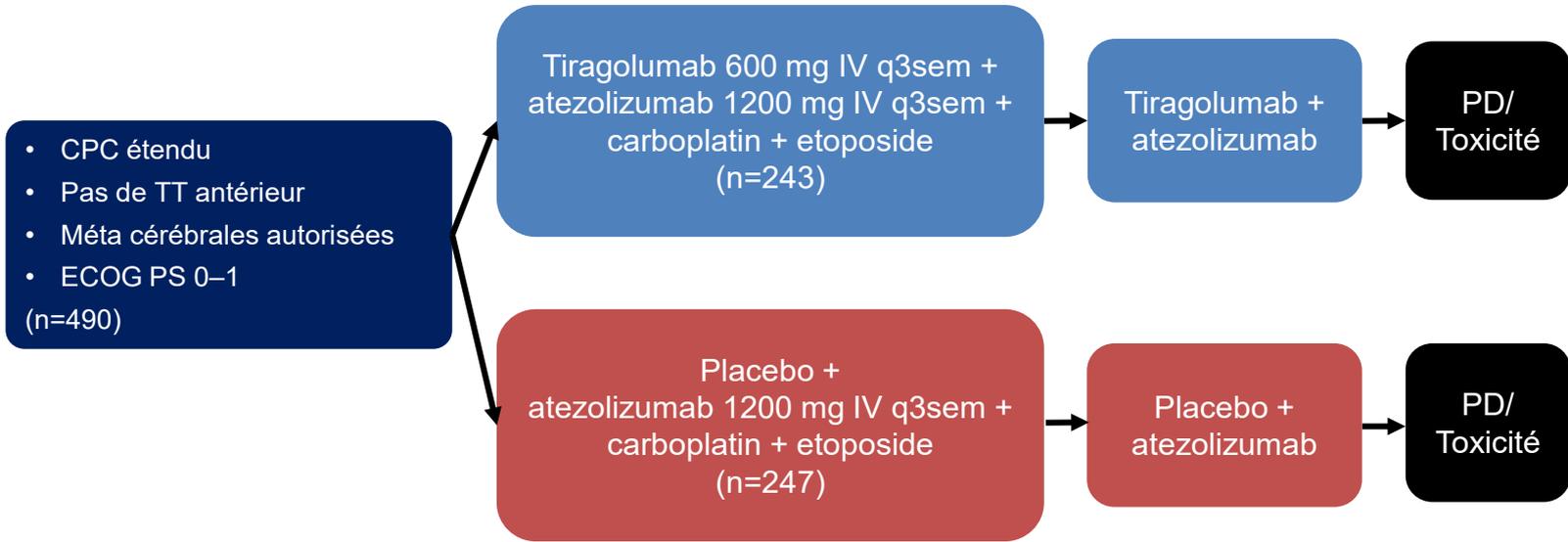
# Cancers à petites cellules



## Synthèse des essais chimioTT + immunoTT CPC

	IMPOWER 133	Nivo	KN604	CASPIAN D	CASPIAN D + T
Etude	Phase III	Phase II	Phase III	Phase III	Phase III
Schéma	4 cycles / Carbo	4 cycles / Carbo ou CDDP	4 cycles / Carbo ou CDDP	4 cycles / Carbo ou CDDP	4 cycles / Carbo ou CDDP
ICP	Possible	Possible	Possible	Optionnelle dans le bras contrôle	
Métastases cérébrales	Traitées (9%)	Traitées (?%)	Traitées (14,5%)	Asymptomatiques ou traitées (10%)	Asymptomatiques ou traitées (14%)
Objectif principal	SSP et SG	SSP	SSP et SG	SG	SG
SSP médiane	5,2 mois	5,5 mois	4,5 mois	5,1 mois	4,9 mois
Survie globale médiane	12,3 mois	11,3 mois	10,8 mois	13 mois	10,4 mois
HR (IC)	0,70 (0,54-0,91)	0,67 (0,46-0,98)	0,80 (0,64-0,98)*	0,73 (0,59-0,91)	0,82 (0,68-1,00)

# Etude SKYSCRAPER 02: Carbo + Etoposide + Atezolizumab +/- Tiragolumab dans les CPC étendus



<p><b>Co-primary endpoints</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS, PFS (primary analysis set)</li> </ul> <p><b>Secondary endpoints</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS, PFS (full analysis set) ORR, DoR, safety</li> </ul>	<p><b>Stratification</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECOG PS (0 vs 1)</li> <li>Méta cérébrales (oui vs non)</li> <li>LDH (<math>\leq</math>ULN vs <math>&gt;</math>ULN)</li> </ul>
--	---

**Tiragolumab = Anti-TIGIT**

	<b>Tiragolumab + atezolizumab + CE (n=243)</b>	<b>Placebo + atezolizumab + CE (n=246)</b>
<b>Réponse</b>		
<b>RO, % (95%CI)</b>	<b>70.8 (64.6, 76.3)</b>	<b>65.6 (59.3, 71.4)</b>
<b>RC + RP</b>	<b>70.8</b>	<b>65.6</b>
<b>SD</b>	<b>16.5</b>	<b>19.8</b>
<b>PD</b>	<b>5.8</b>	<b>8.9</b>
<b>mDoR, mo (95%CI)</b>	<b>4.2 (4.1, 4.4)</b>	<b>5.1 (4.4, 5.8)</b>

## Take home message

- Dépister
- Sevrage tabac, mais rôle de la pollution et des expo professionnelles aussi
- Révolution dans la prise en charge thérapeutique
- Mais la survie augmente avec la précocité du diagnostic
- Évolution rapide des stratégies thérapeutiques
- Avec des effets secondaires nouveaux
- Et donc de nouvelles stratégies de prise en charge comme pour l'immunothérapie