

Actualités des cancers bronchiques à non petites cellules métastatiques SANS addiction oncogénique dans le référentiel AURA 2019.

Anne-Claire Toffart



CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

Bilan minimal au diagnostic

1^{ère} ligne

2^{ème} ligne

Oligométastatiques

CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

Bilan minimal au diagnostic

1^{ère} ligne

2^{ème} ligne

Oligométastatiques

Bilan minimal au diagnostic d'un CBNPC métastatique

- Tous les CBNPC :
 - Recherche du statut d'expression **PDL1** en immunohistochimie
- Tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs :
 - Recherche de: ***EGFR, KRAS, BRAF, et les translocations ALK et ROS 1.***
 - Mutations ***cMET (exon 14)***, et ***HER2*** pour la seconde ligne
- Sous réserve d'utilisation d'anticorps adéquat, l'immunohistochimie ALK est suffisante pour le diagnostic des réarrangements ***ALK***
- Le recours à l'ADN circulant et/ou à la re-biopsie doit être large en cas d'insuffisance de matériel lors de la biopsie initiale.

CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

Bilan minimal au diagnostic

1^{ère} ligne

2^{ème} ligne

Oligométastatiques

PS 0 ou 1

PS 2

> 70 ans

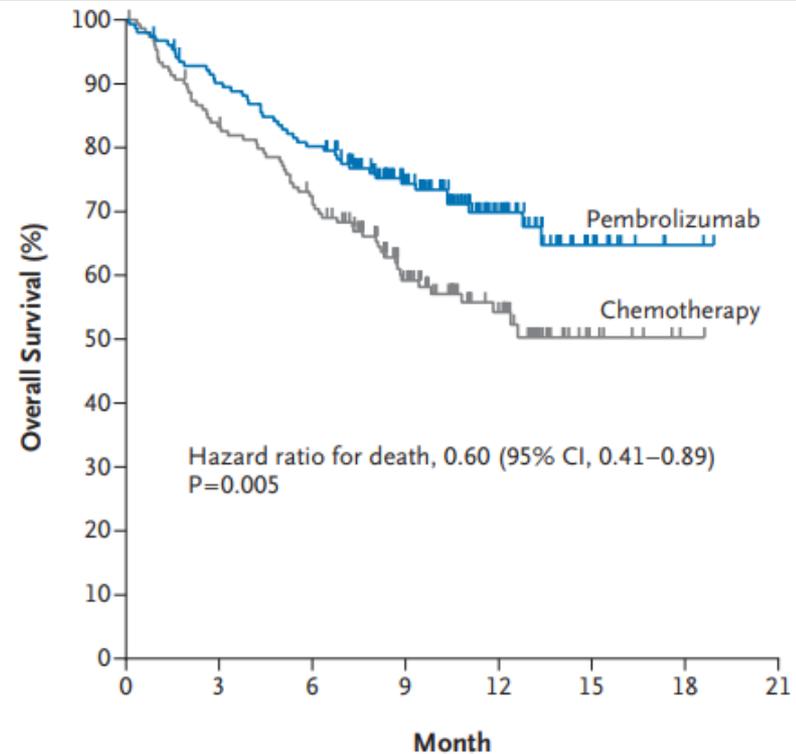
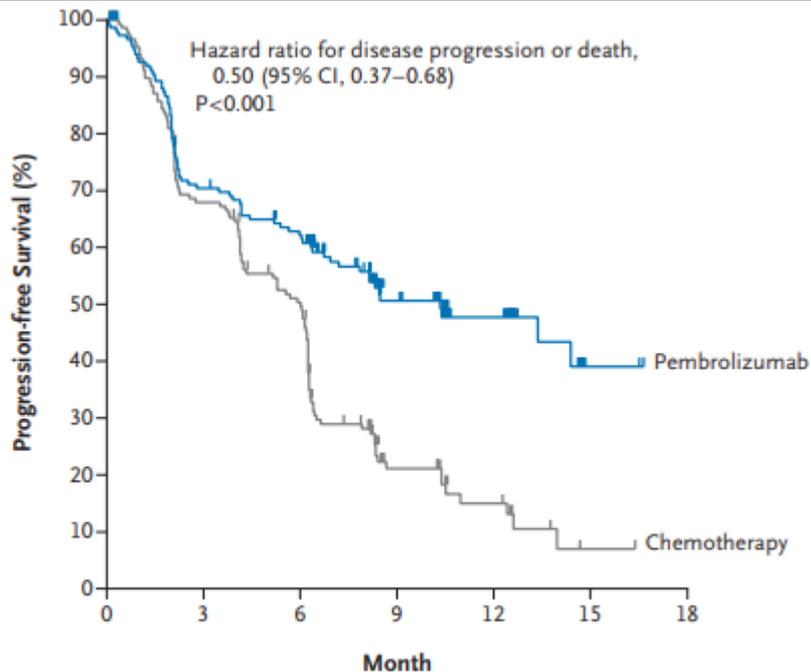
Maintenance

1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques sans altération ciblable – PS 0 ou 1

- Si PDL1 \geq 50%, toutes histologie : pembrolizumab 200 mg

Keynote-024

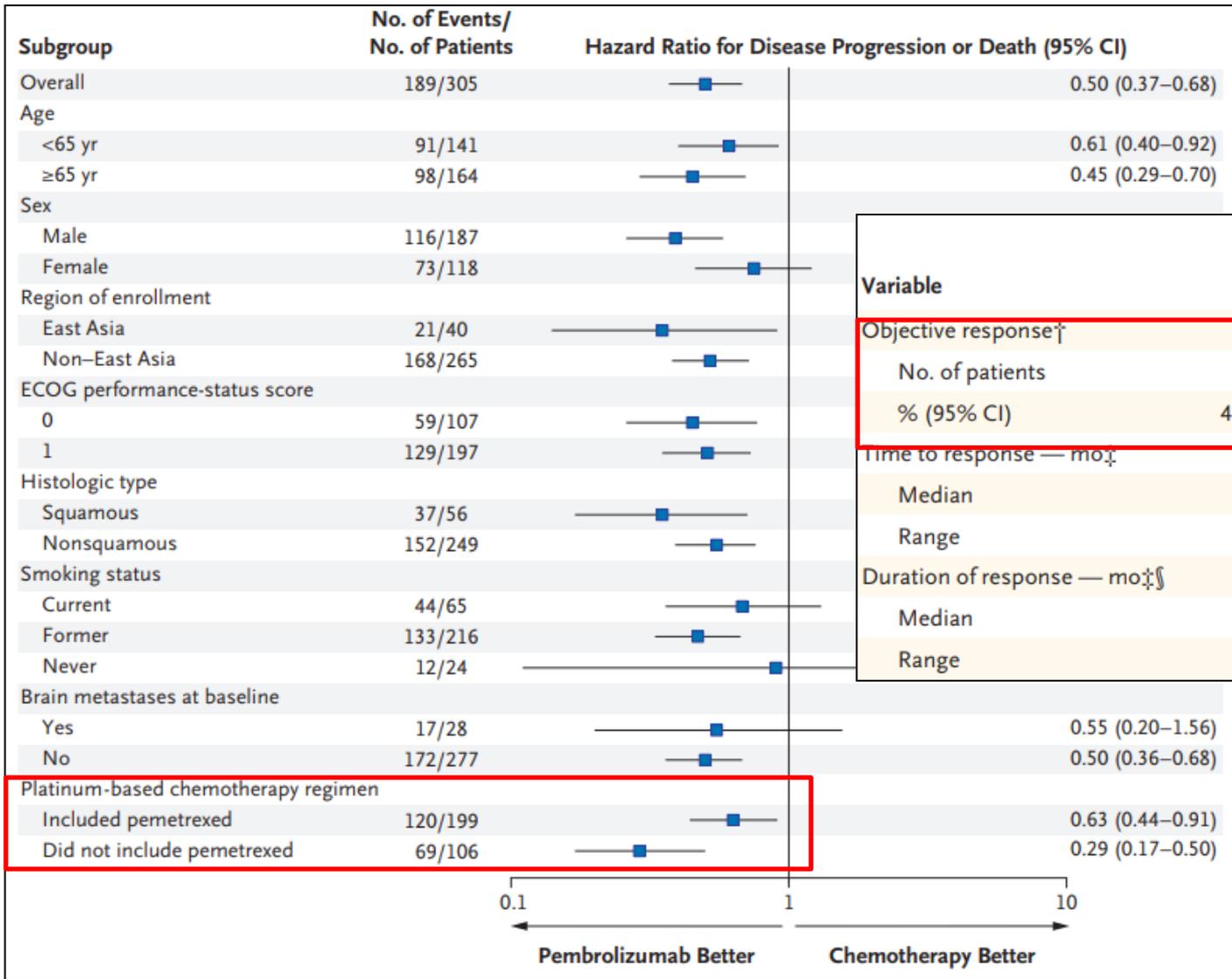
- Pembrolizumab versus chimiothérapie en 1^{re} ligne des CBNPC PD-L1 $\geq 50\%$



Pembro: 10,3 [IC95%, 6,7-NA]

Chimio: 6,0 [IC95%, 4,2-6,2]

Keynote-024



Variable	Pembrolizumab Group (N=154)	Chemotherapy Group (N=151)
Objective response†		
No. of patients	69	42
% (95% CI)	44.8 (36.8 to 53.0)	27.8 (20.8 to 35.7)
Time to response — mo‡		
Median	2.2	2.2
Range	1.4 to 8.2	1.8 to 12.2
Duration of response — mo‡§		
Median	NR	6.3
Range	1.9+ to 14.5+	2.1+ to 12.6+

Tous CBNPC

PD-L1>1%

Keynote-042, survie globale

Pembrolizumab versus chimiothérapie en 1^{re} ligne des CBNPC

PD-L1 ≥ 1 %

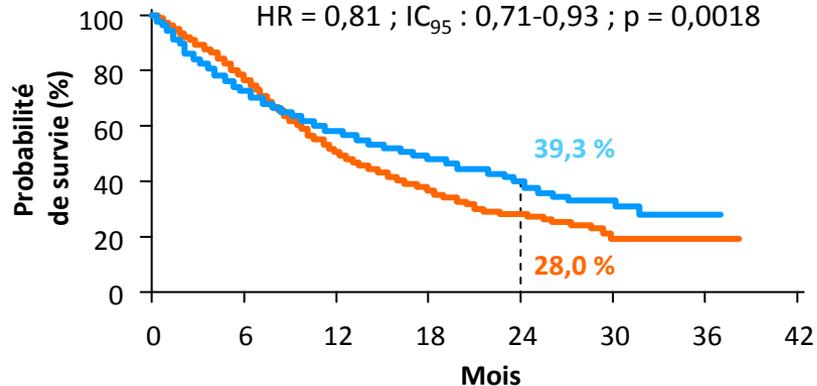
TPS ≥ 1 %

• **SG médiane : 16,7 (IC₉₅ : 13,9-19,7)**

versus **12,1 (IC₉₅ : 11,3-13,3)** mois

• **Evts : 371** versus **438**

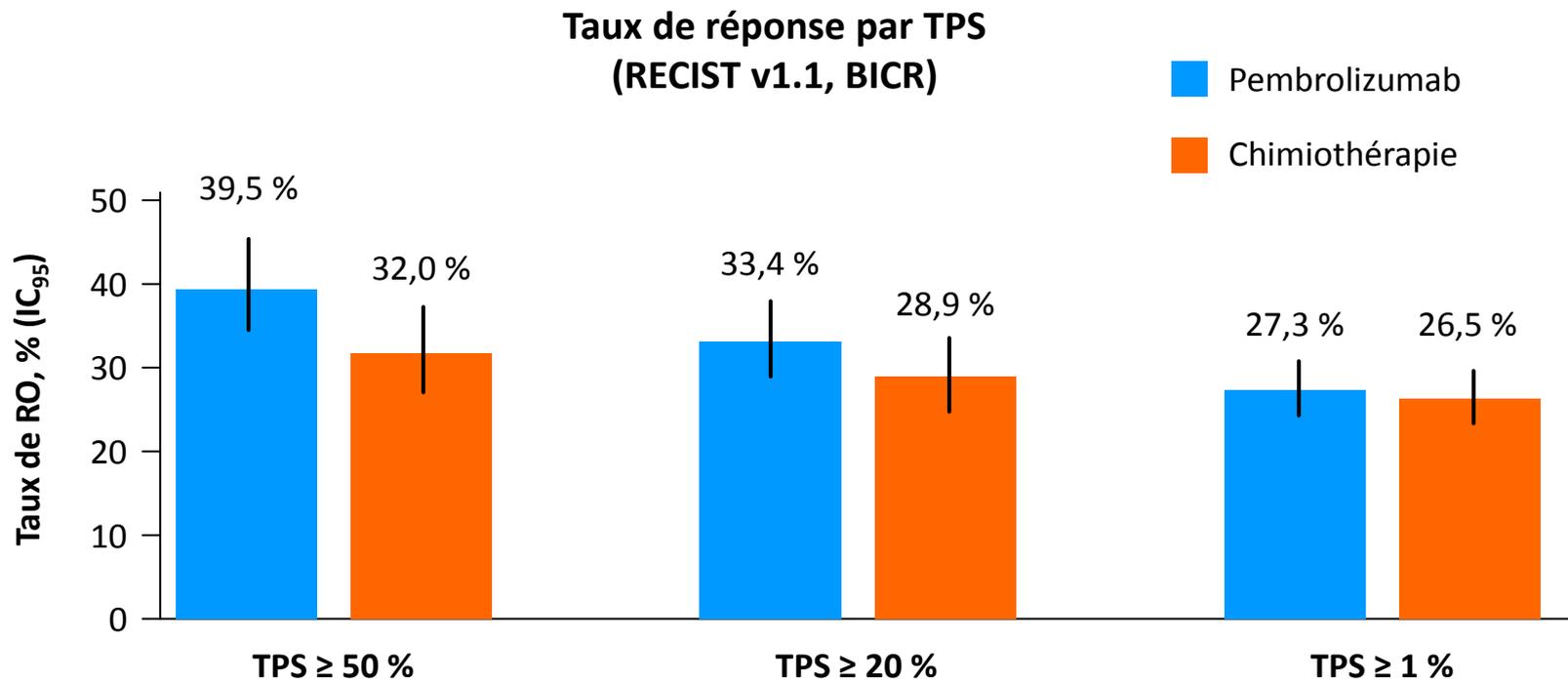
HR = 0,81 ; IC₉₅ : 0,71-0,93 ; p = 0,0018



■ Pembrolizumab
■ Chimiothérapie

Keynote-042

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



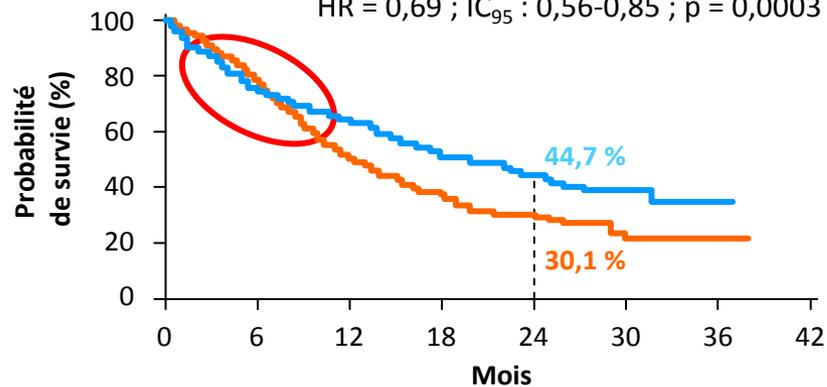
Keynote-042 vs 024

Survie globale

TPS \geq 50 %

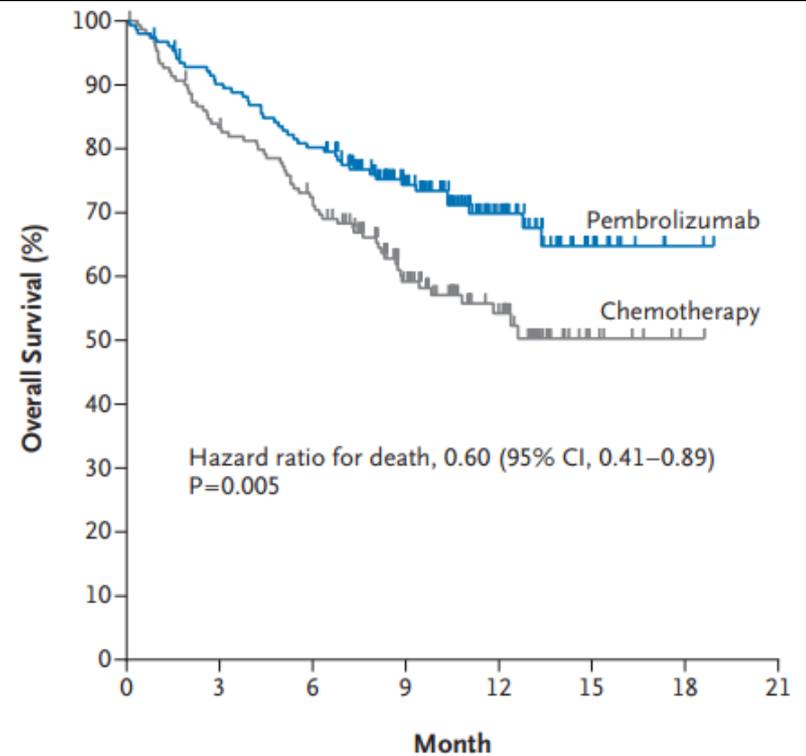
- SG médiane : **20,0** (IC₉₅ : 15,4-24,9) versus **12,2** (IC₉₅ : 10,4-14,2) mois
- Evts : **157** versus **199**

HR = 0,69 ; IC₉₅ : 0,56-0,85 ; p = 0,0003



■ Pembrolizumab, n=299
 ■ Chimiothérapie, n=300

D'après Lopes G et al., abstr. LBA4, actualisé



No. at Risk

Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

Reck, N Engl J Med 2018

1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques sans altération ciblable – PS 0 ou 1

- Si PDL1 \geq 50%, toutes histologie : pembrolizumab 200 mg
- Si PDL1 <50% ou contre-indication au pembrolizumab:
 - Cisplatine en association à vinorelbine / gemcitabine / paclitaxel toutes les 3 semaines / docetaxel
 - Carcinomes non épidermoïdes : cisplatine - pemetrexed +/- bevacizumab
- Carcinomes non épidermoïdes, quel que soit le niveau de PDL1 :
 - Pembrolizumab + combinaison pemetrexed et sels de platine
 - *AMM européenne du 10/10/2018 mais l'avis de la commission de transparence est en attente. Il s'agira du traitement de référence dès sa mise à disposition.*

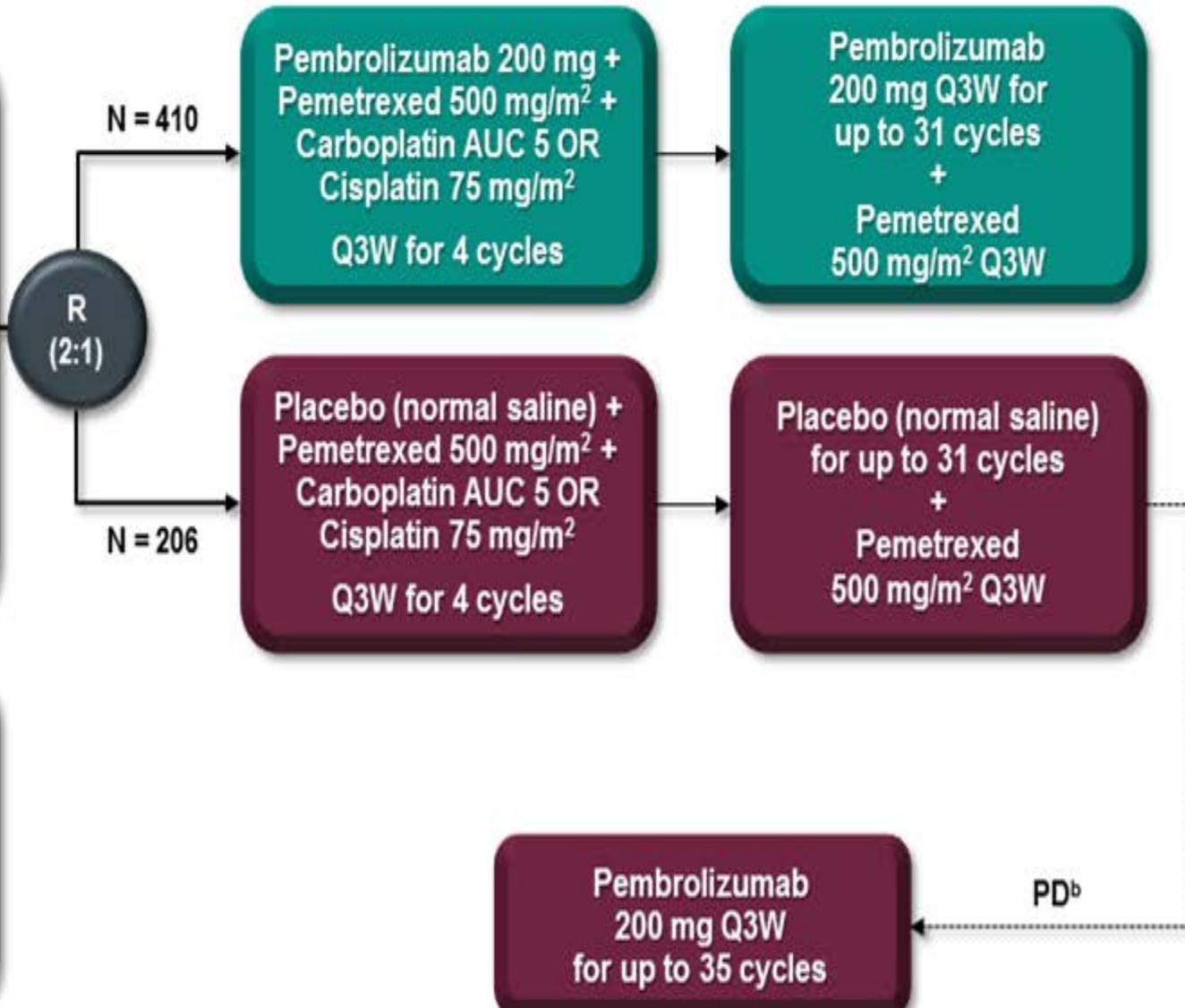
KEYNOTE 189

Key Eligibility Criteria

- Untreated stage IV nonsquamous NSCLC
- No sensitizing *EGFR* or *ALK* alteration
- ECOG PS 0 or 1
- Provision of a sample for PD-L1 assessment
- No symptomatic brain metastases
- No pneumonitis requiring systemic steroids

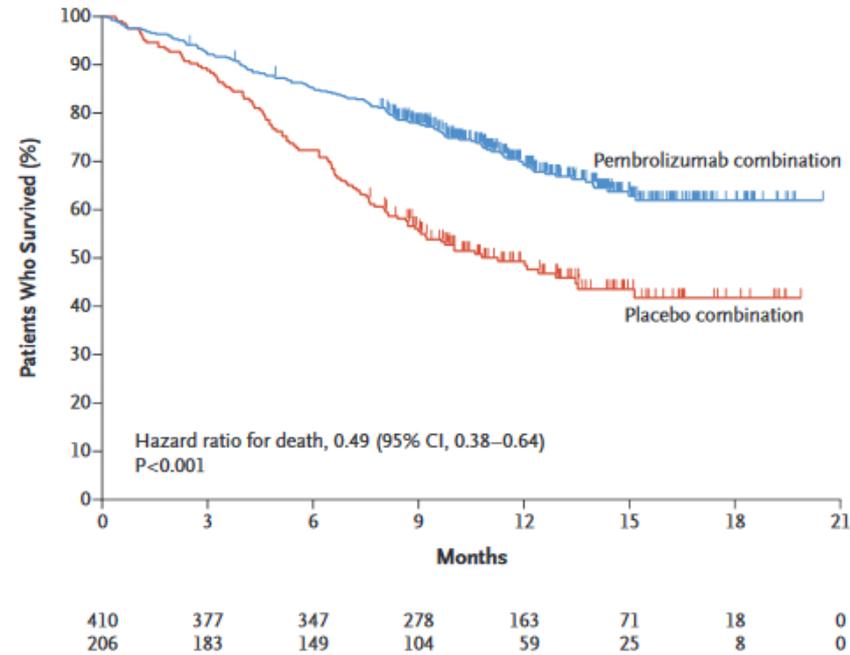
Stratification Factors

- PD-L1 expression (TPS^a <1% vs ≥1%)
- Platinum (cisplatin vs carboplatin)
- Smoking history (never vs former/current)

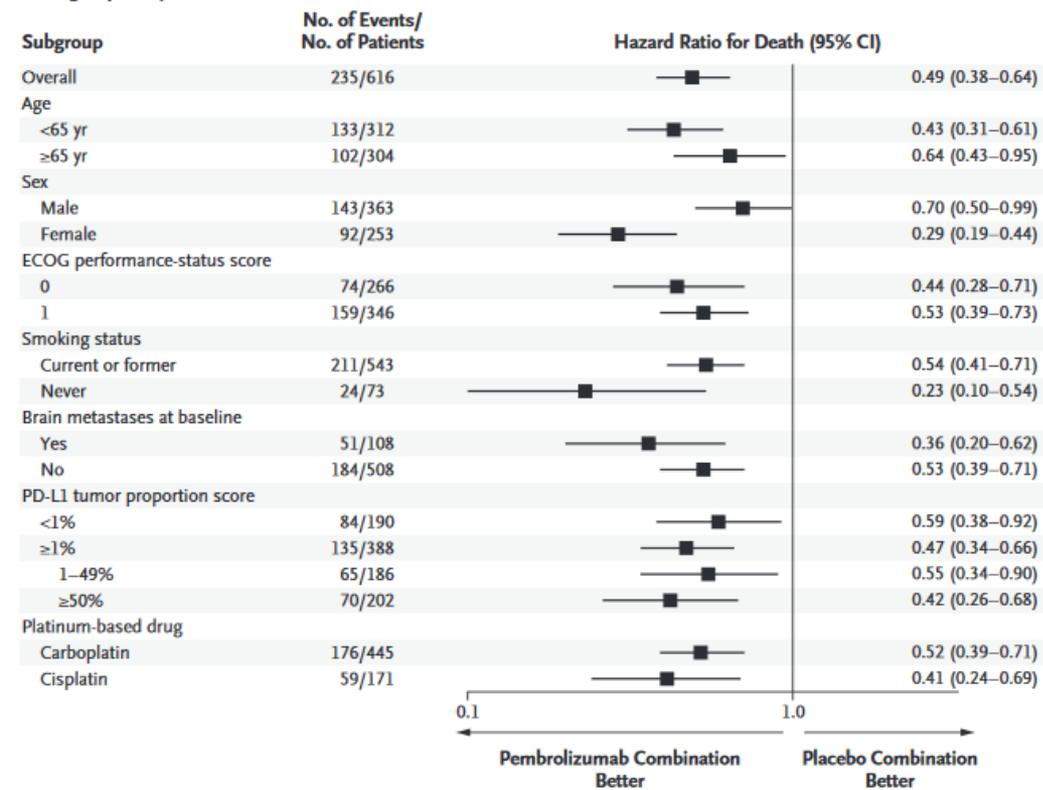


KEYNOTE 189

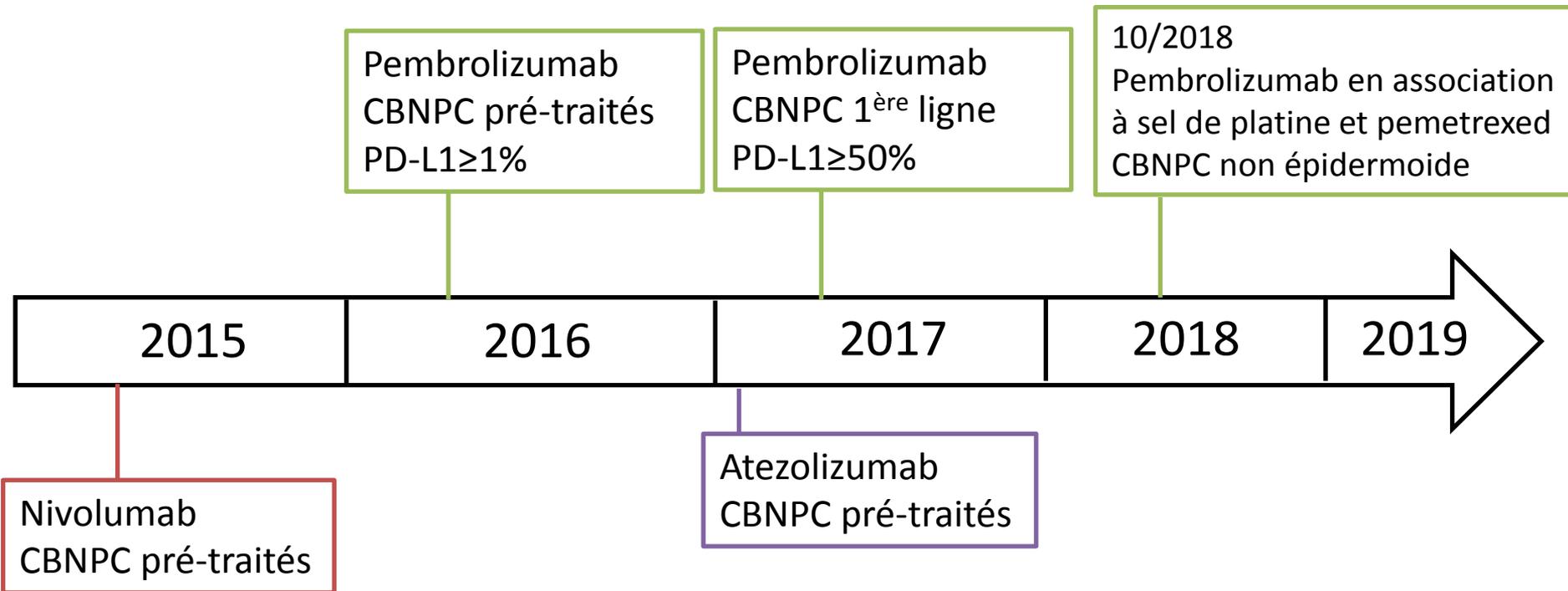
A Overall Survival



B Subgroup Analysis of Overall Survival



AMM Européenne des inhibiteurs des points de rétrocontrôle immunitaire dans le CBNPC

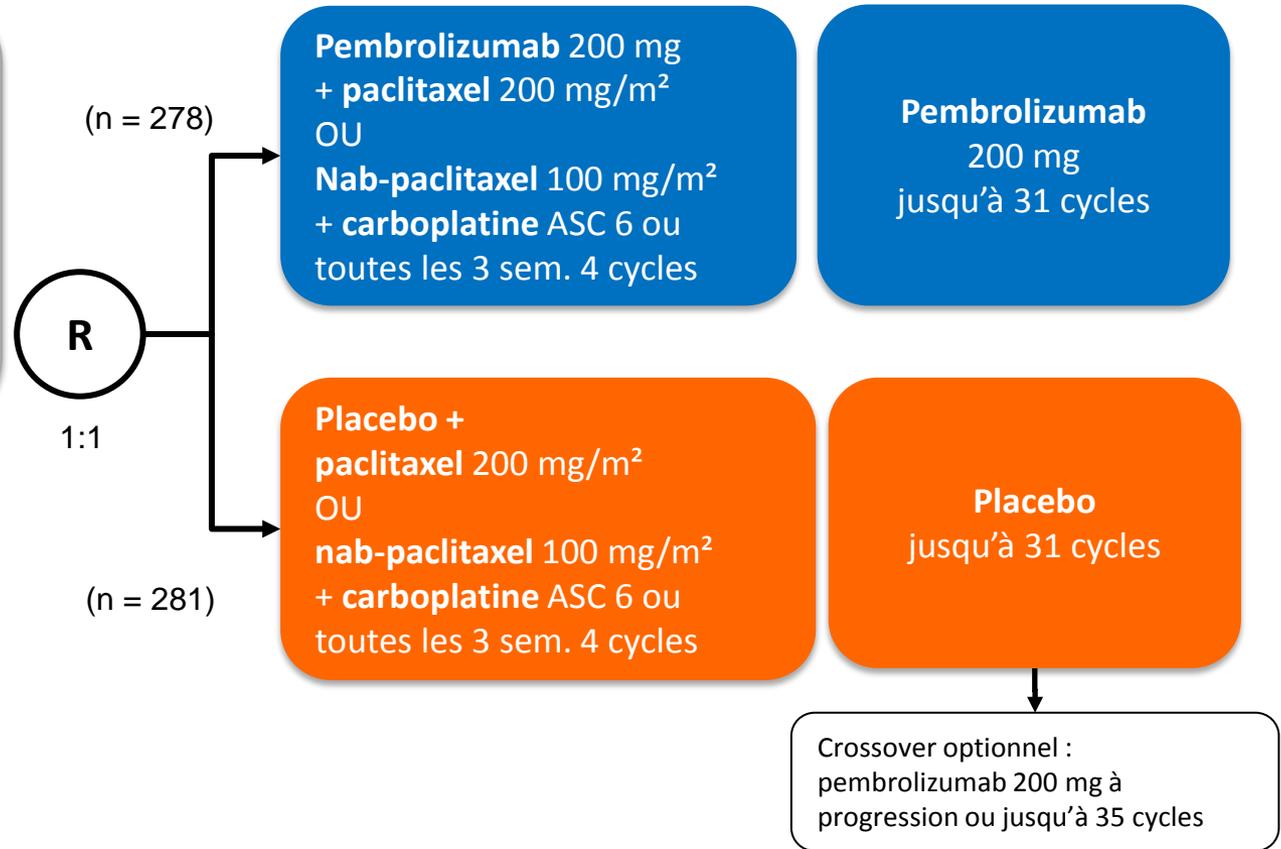


KEYNOTE 407

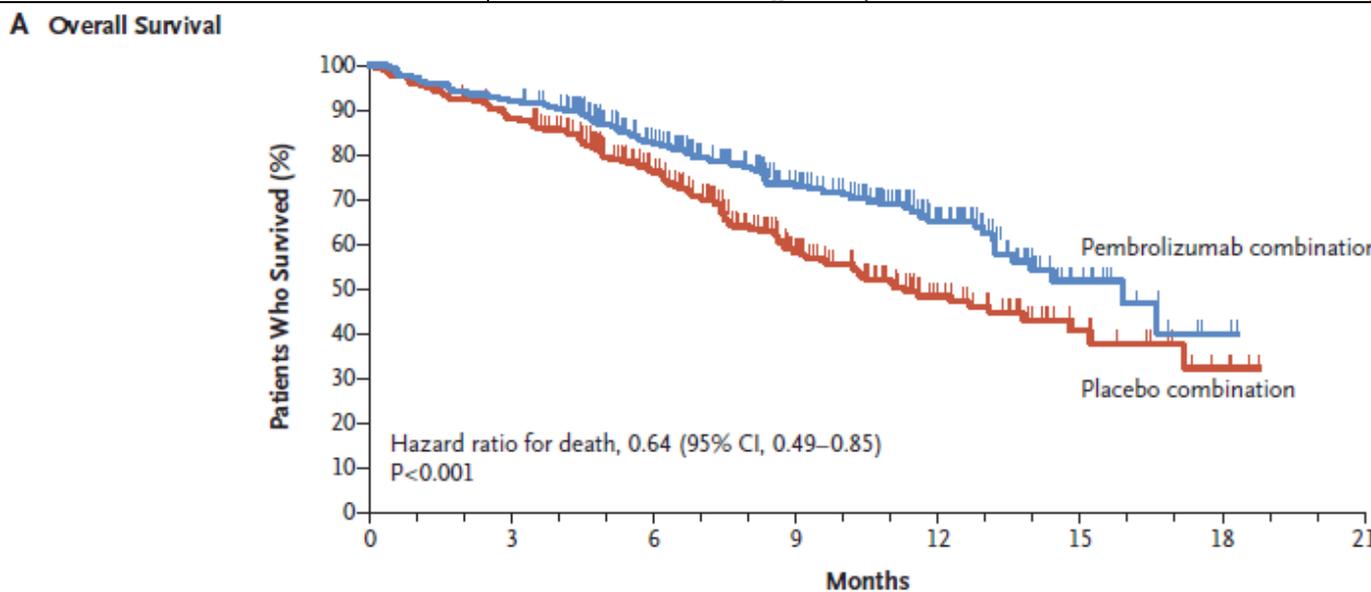
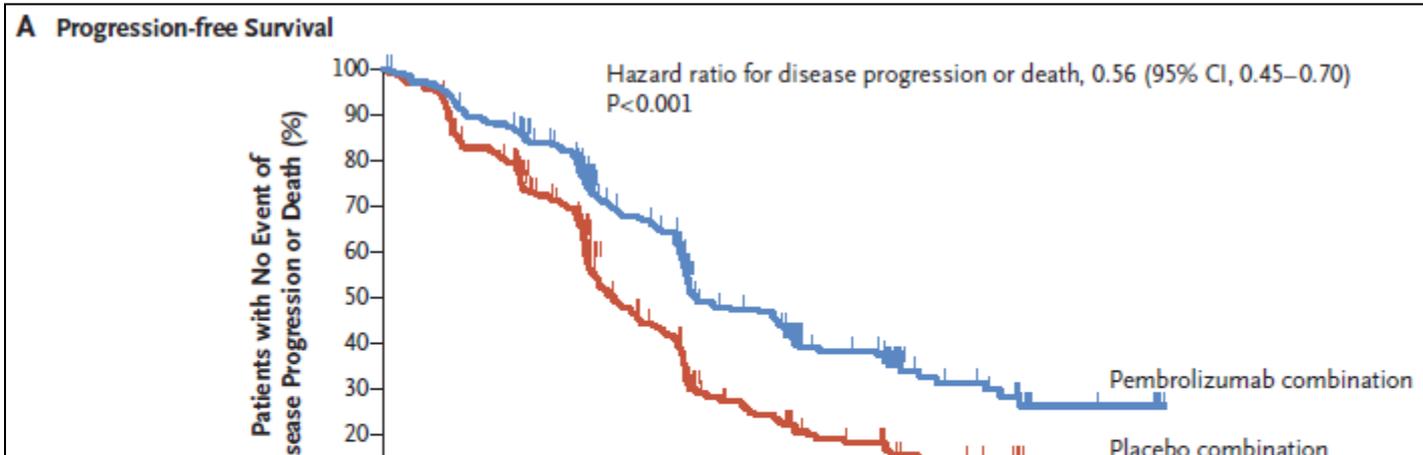
- CBNPC épidermoïde avancé
- PS OMS 0-1
- Tissus pour IHC PD-L1
- Pas de pneumonie sous stéroïdes
- Pas de métastases cérébrales ou de métastases traitées

Stratification

- Expression de PD-L1 (TPS > 1 % versus ≥ 1 %)
- Taxane
- Région géographique



KEYNOTE 407

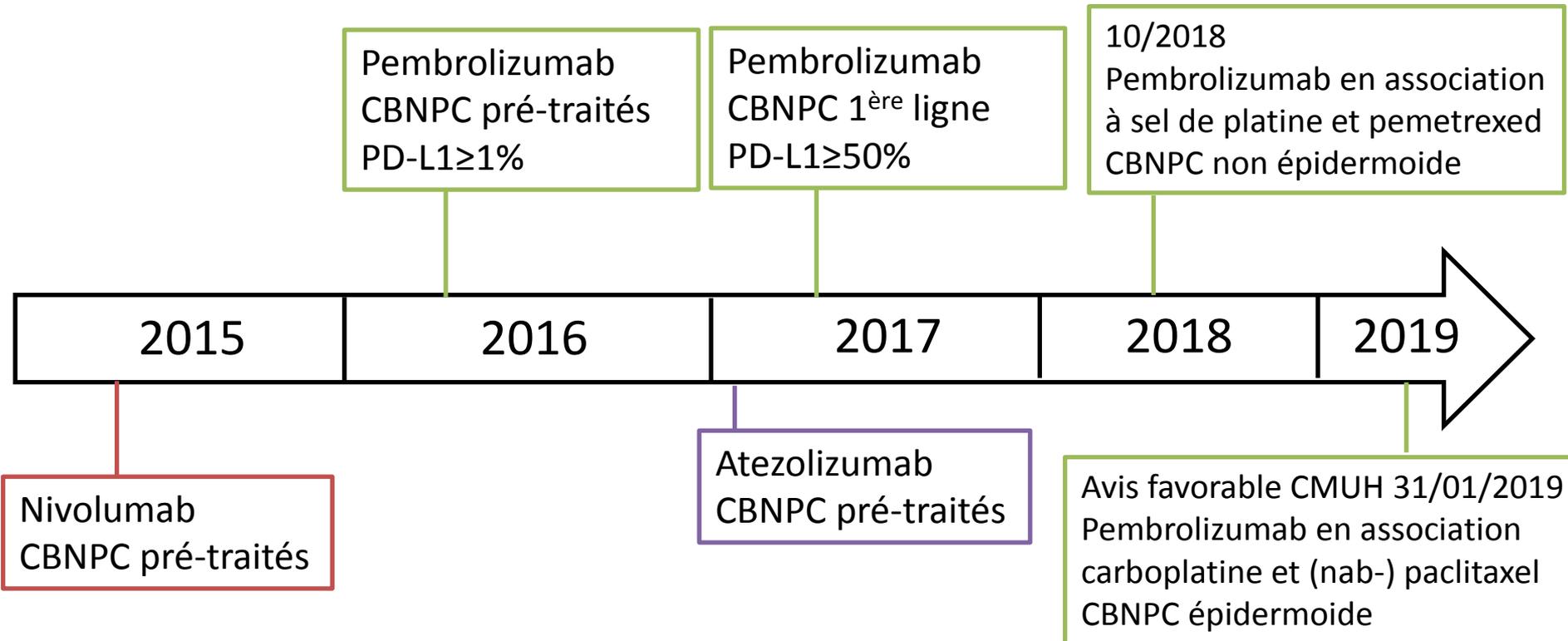


	12	15	18	21
No. at Risk	23	5	0	0
	12	4	0	0

No. at Risk

Pembrolizumab combination	278	256	188	124	62	17	2	0
Placebo combination	281	246	175	93	45	16	4	0

AMM Européenne des inhibiteurs des points de rétrocontrôle immunitaire dans le CBNPC



1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques sans altération ciblable – PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités)

- Toutes histologies :
 - Carboplatine – paclitaxel toutes les 3 semaines
 - Carboplatine – paclitaxel hebdomadaire
 - Carboplatine - gemcitabine
- Carcinomes non-épidermoïdes :
 - Carboplatine - pemetrexed
- Options:
 - Monothérapie par gemcitabine ou vinorelbine hebdomadaire
 - Adjonction de bevacizumab chez les non-épidermoïdes.
 - Si PDL1 $\geq 50\%$: l'indication du pembrolizumab à discuter en RCP

1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques sans altération ciblable - > 70 ans

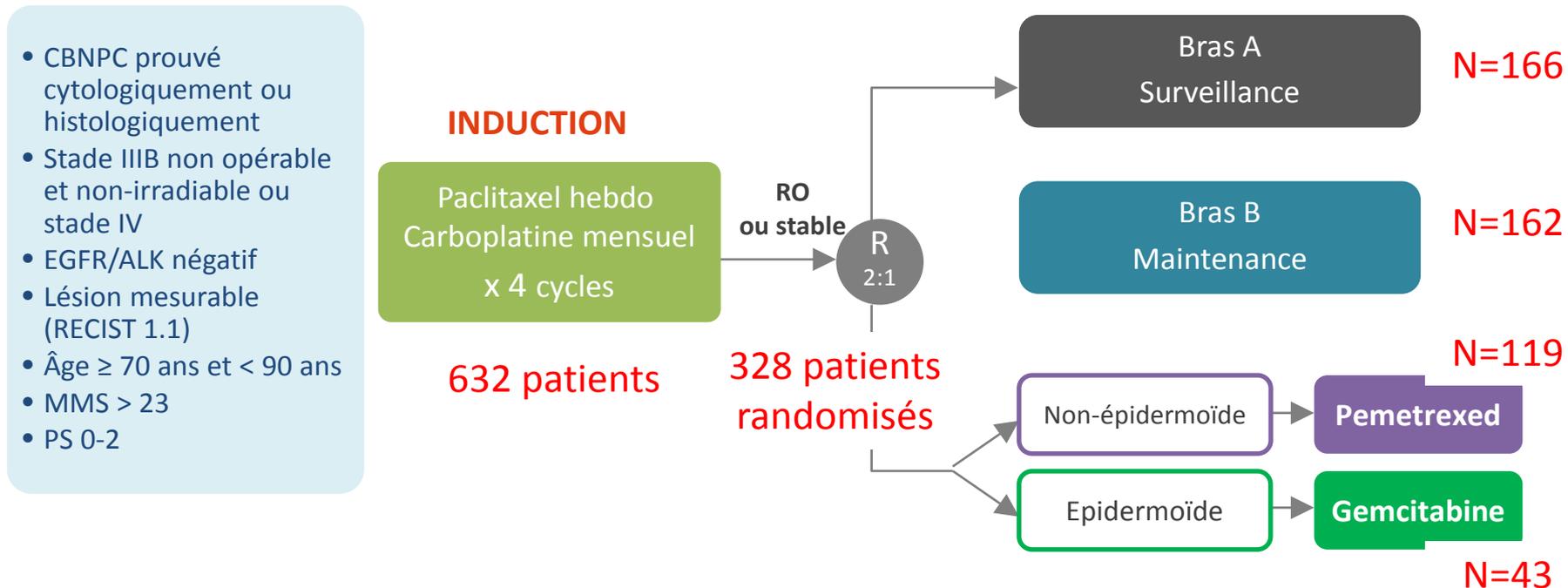
- Carboplatine - paclitaxel hebdomadaire
- Options:
 - Si PDL1 $\geq 50\%$ et PS0-1: pembrolizumab
 - Adjonction de bevacizumab chez les non-épidermoïdes
 - Monothérapie par gemcitabine ou vinorelbine
 - Autres schémas à base de sels de platine (platine-pemetrexed pour les non-épidermoïdes, platine-gemcitabine)

Maintenance au décours 1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques sans altération ciblable

- Systématiquement envisagée chez tous les patients ≤ 70 ans stables ou répondeurs à l'issue de la chimiothérapie d'induction :
 - Pemetrexed en maintenance de continuation ou en *switch-maintenance*
 - Bevacizumab en maintenance de continuation uniquement
- Après 70 ans, switch maintenance après carboplatine-paclitaxel non recommandée pour ne pas compromettre l'accès à une 2^{de} ligne

IFCT-1201 MODEL : Chimiothérapie de maintenance vs surveillance chez les sujets âgés après chimiothérapie par carboplatin-paclitaxel hebdo

Phase 3



- Carboplatine : AUC 6 D1=D29
- Paclitaxel : 90 mg/m², D1=D8=D15=D29
- Gemcitabine : 115 mg/m² D1=D8=D22
- Pemetrexed : 500 mg/m² D1=D22

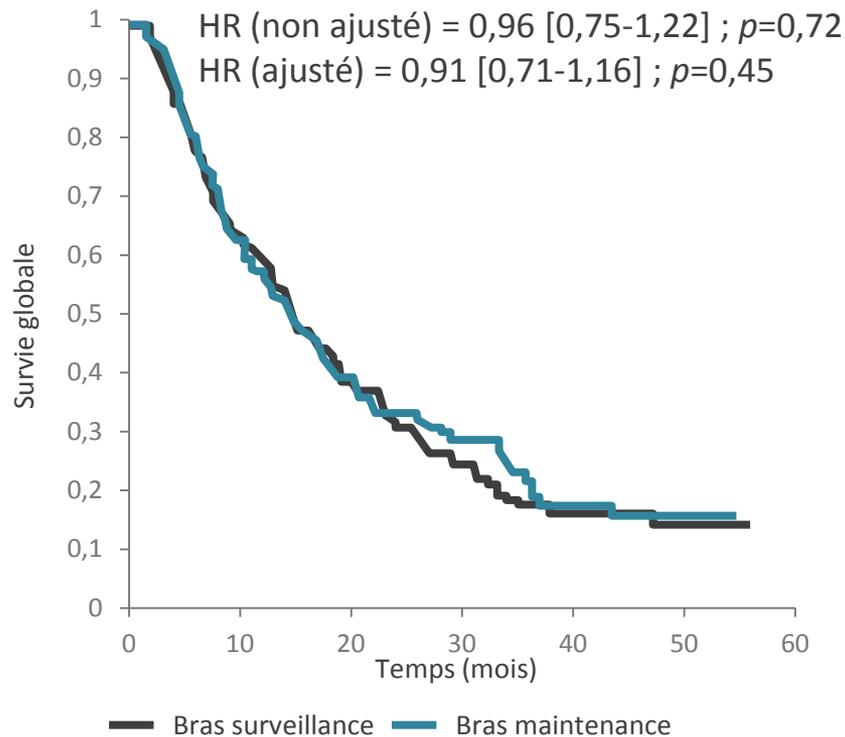
Survie globale et sans progression des 328 patients randomisés

Médiane de SG, 95% CI :

14,1 [12,0-17,0], évènements = 134, censurés = 32

14,0 [10,9-16,9], évènements = 125, censurés = 37

$p=0,72$

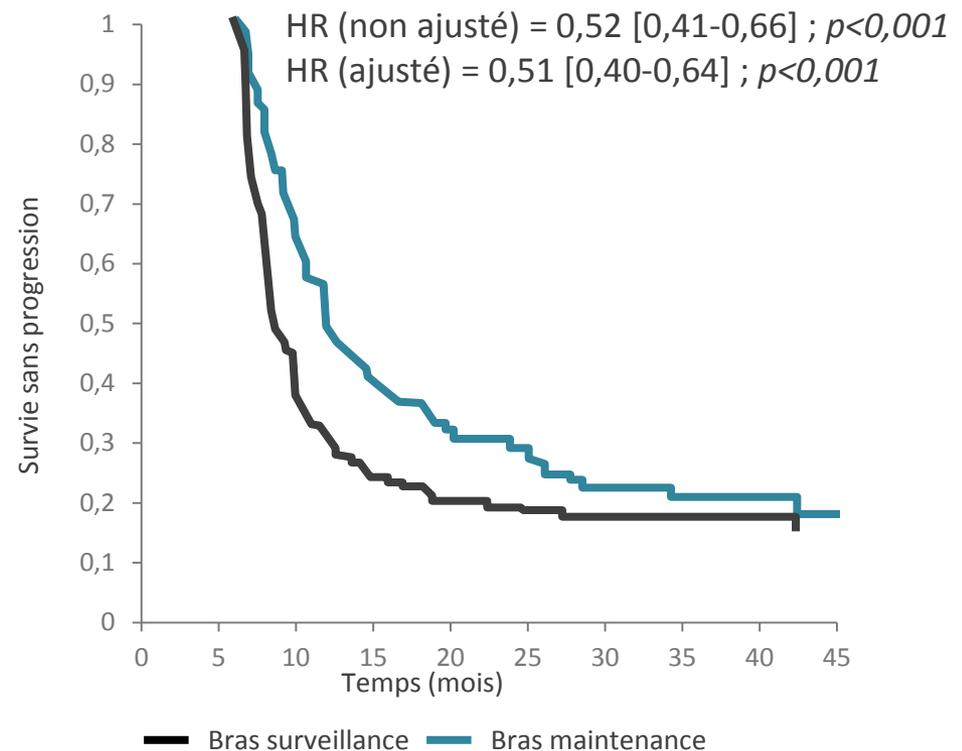


Médiane de SSP, 95% CI :

2,7 [2,6-3,1], évènements = 160, censures = 6

5,7 [4,8-7,1], évènements = 135, censures = 27

$p=0,001$



Durant la phase de maintenance, 2 décès toxiques dans le bras pemetrexed

Maintenance au décours 1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques sans altération ciblable

- Systématiquement envisagée chez tous les patients ≤ 70 ans stables ou répondeurs à l'issue de la chimiothérapie d'induction :
 - Pemetrexed en maintenance de continuation ou en *switch-maintenance*
 - Bevacizumab en maintenance de continuation uniquement
- Après 70 ans, switch maintenance après carboplatine-paclitaxel non recommandée pour ne pas compromettre l'accès à une 2^{ème} ligne
- Options:
 - Gemcitabine en maintenance chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine
 - Double maintenance de continuation par bevacizumab plus pemetrexed chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (hors AMM)

CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

Bilan minimal au diagnostic

1^{ère} ligne

2^{ème} ligne

Oligométastatiques

Épidermoïdes

Non-épidermoïdes

Seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques de carcinomes épidermoïdes

- Nivolumab : 3 mg/kg ou 240 mg dose totale J1-J15
- Pembrolizumab si expression PDL1 $\geq 1\%$: 2mg/kg ou 200 mg dose totale J1-J22
- Atezolizumab : 1200 mg J1-J22

Immunothérapie en 2L+ du CBNPC

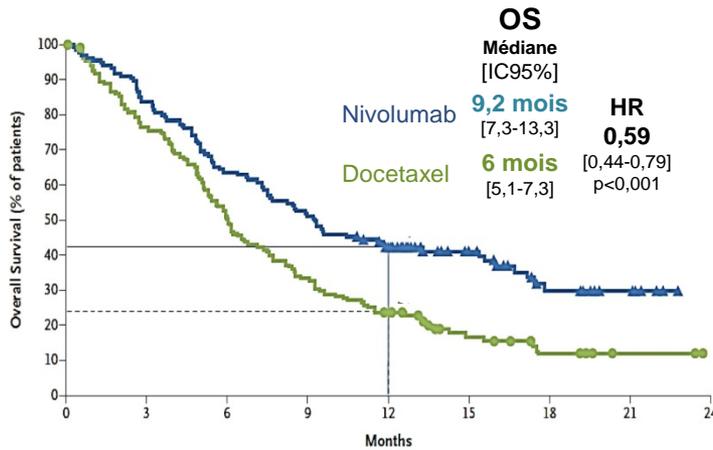
Résultats des études pivotales

Nivo

Checkmate 017
2L
(Ph III / n=272)

PD-L1 AC

Épidermoïdes 100%

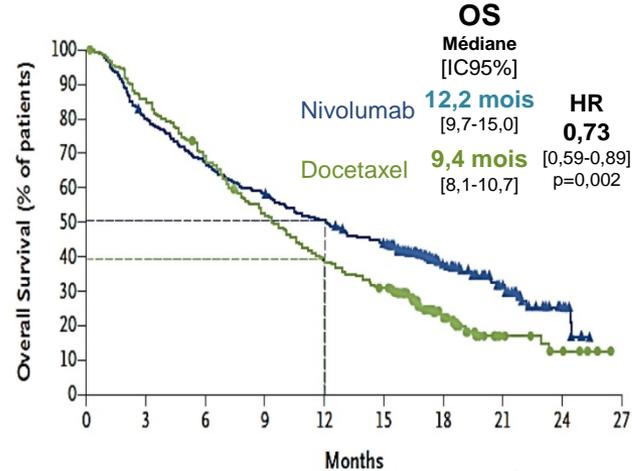


Nivo

Checkmate 057
2L+
(Ph III / n=582)

PD-L1 AC

Non-épidermoïdes 100%

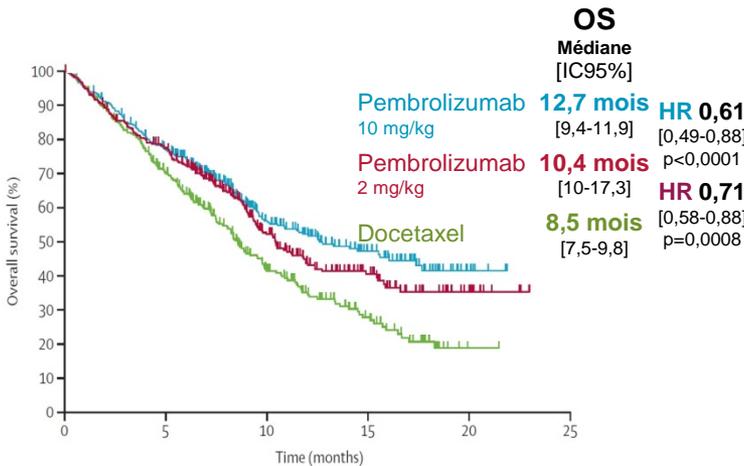


Pembro

Keynote 010
2L+
(Ph II-III / n=1034)

PD-L1 ≥1%

Épidermoïdes 20%
Non-épidermoïdes 80%

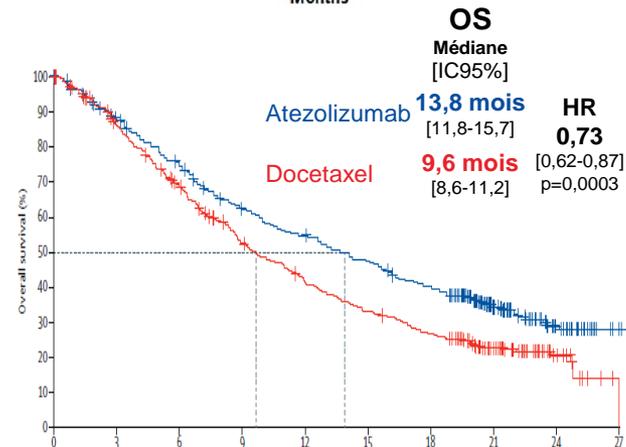


Atezo

OAK 2L+
(Ph III / n=850)

PD-L1 AC

Épidermoïdes 26%
Non-épidermoïdes 74%



CHECKMATE 017 : Brahmer, *N Engl J Med* 2015; CHECKMATE 057 : Borghaei. *N Engl J Med* 2015 ;
KEYNOTE 010 : Herbst R, *Lancet* 2016; OAK : Rittmeyer, *Lancet*. 2017

Seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques de carcinomes épidermoïdes

- Nivolumab : 3 mg/kg ou 240 mg dose totale J1-J15
- Pembrolizumab si expression PDL1 $\geq 1\%$: 2mg/kg ou 200 mg dose totale J1-J22
- Atezolizumab : 1200 mg J1-J22

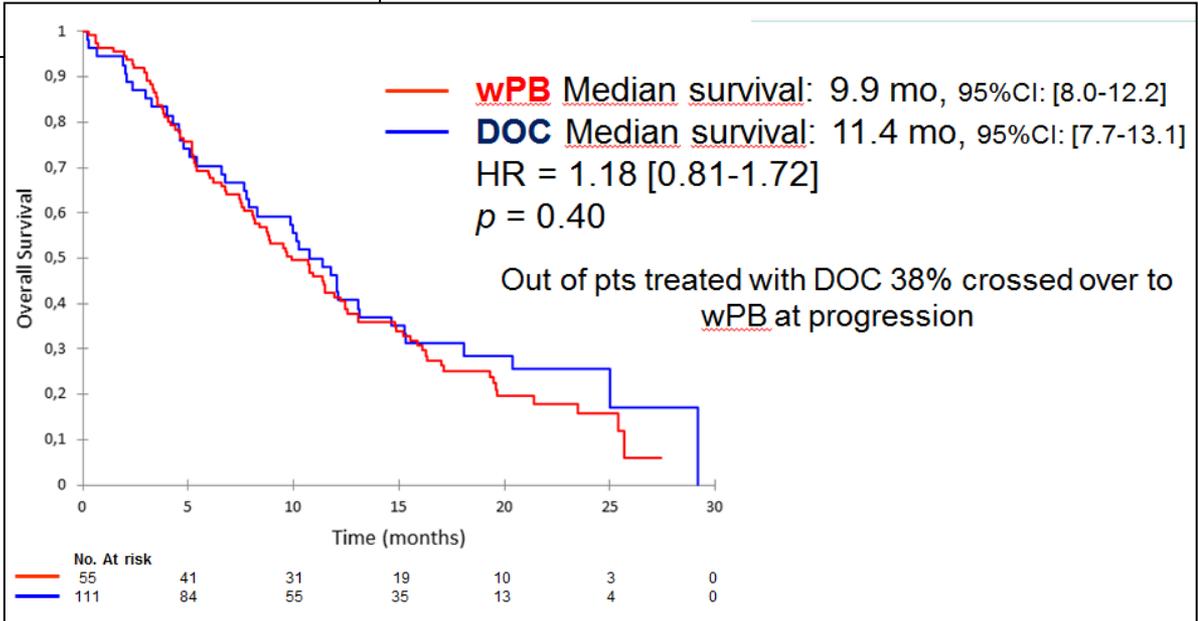
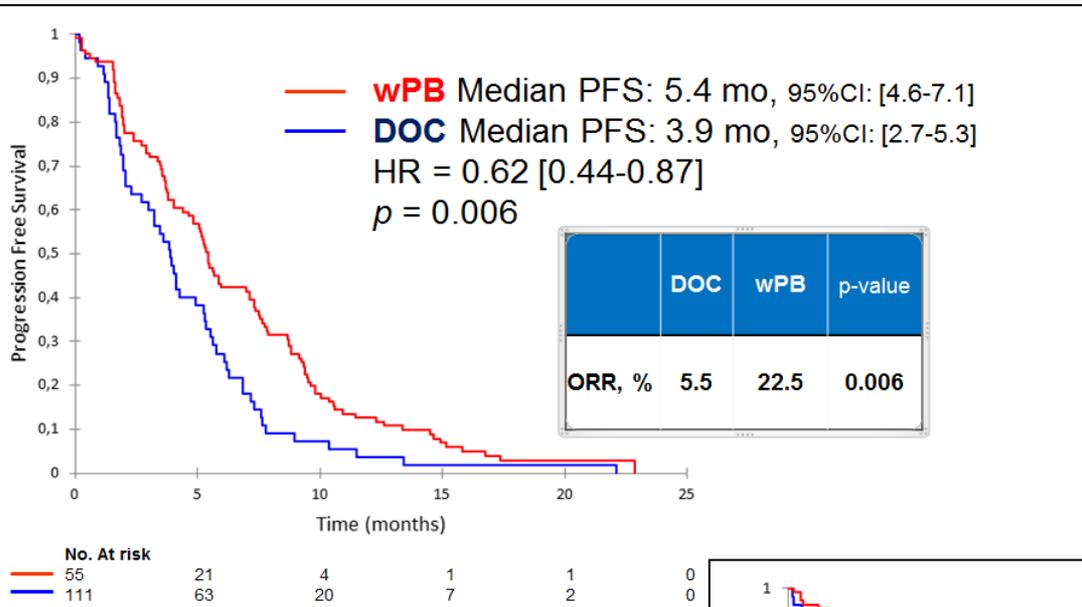
- Docetaxel
- Toute autre molécule après avis d'une RCP, dont gemcitabine, paclitaxel (hebomadaire) ou vinorelbine
- Erlotinib 150 mg/j lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et sont considérées comme inappropriées

Seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques de cancers non-épidermoïdes

- Nivolumab : 3 mg/kg ou 240 mg dose totale J1-J15
- Pembrolizumab si expression PDL1 $\geq 1\%$: 2mg/kg ou 200 mg dose totale J1-J22
- Atezolizumab : 1200 mg J1-J22

- Pemetrexed
- Docetaxel
- Paclitaxel hebdomadaire – bevacizumab selon le protocole ULTIMATE

ULTIMATE



Seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques de cancers non-épidermoïdes

- Nivolumab : 3 mg/kg ou 240 mg dose totale J1-J15
- Pembrolizumab si expression PDL1 $\geq 1\%$: 2mg/kg ou 200 mg dose totale J1-J22
- Atezolizumab : 1200 mg J1-J22

- Pemetrexed
- Docetaxel
- Paclitaxel hebdomadaire – bevacizumab

- Toute autre molécule après avis d'une RCP, dont gemcitabine, paclitaxel (hebdomadaire) ou vinorelbine
- Erlotinib 150 mg/j lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et sont considérées comme inappropriées

CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

Bilan minimal au diagnostic

1^{ère} ligne

2^{ème} ligne

Oligométastatiques

Maladie oligométastatique

- Discussion en RCP pour envisager la stratégie thérapeutique optimale

CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

- Place privilégiée des inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité
 - 1^{ère} ligne si PD-L1 \geq 50%: pembrolizumab
 - 1^{ère} ligne quelque soit PD-L1, en association à la chimiothérapie
 - AMM européenne 10/10/2018: Pembrolizumab en association à sel de platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïdes
 - Avis favorable CMUH 31/01/2019: Pembrolizumab en association carboplatine et (nab-) paclitaxel pour les CBNPC épidermoïdes
 - 2^{ème} ligne: nivolumab, pembrolizumab si PD-L1 \geq 1%, atezolizumab