

# Cancer du poumon non à petites cellules non métastatiques: les autres recommandations académiques

Le 27 Février 2019

Dr Michaël Duruisseaux  
Service de Pneumologie, Hôpital Louis Pradel  
Hospices Civils de Lyon Cancer Institute (IC-HCL)  
Lyon

# CBNPC non métastatiques: les autres recommandations

Les autres recommandations

Chimiothérapie adjuvante

Traitement de consolidation par durvalumab  
après RT-CT concomitante

Conclusion

# CBNPC non métastatiques: les autres recommandations

## Les autres recommandations

Chimiothérapie adjuvante

Traitement de consolidation par durvalumab  
après RT-CT concomitante

Conclusion

# Les autres recommandations

Mise à jour

**2019**

## Cancer bronchique non à petites cellules

**15<sup>ème</sup>  
édition**



Référentiels Auvergne Rhône-Alpes  
en oncologie thoracique®

**Pr. Sébastien Couraud**  
Coordonnateur

**Pr. Virginie Westeel – Dr. Florence Ranchon**  
**Dr. Anne-Claire Toffart - Pr. Pierre-Jean Souquet**  
Et le comité de rédaction de l'édition 2019

# Les autres recommandations

# Les autres recommandations



# Les autres recommandations



# CBNPC non métastatiques: les autres recommandations

Les autres recommandations

**Chimiothérapie adjuvante**

Traitement de consolidation par durvalumab  
après RT-CT concomitante

Conclusion

# Chimiothérapie adjuvante

## Recommandations

La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée pour les stades pII et pIII :

cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1, vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 tous les 21 jours, 4 cycles (ou vinorelbine orale).

-La chimiothérapie est préférentiellement débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical. En cas de contre-indication au cisplatine (âge > 75 ans, PS, comorbidités...), l'efficacité d'une chimiothérapie n'a pas été démontrée.

**OPTION :** En cas de contre-indication documentée au cisplatine, une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel pourra être réalisée dans des cas particuliers après avis d'une RCP.

**OPTION :** En cas d'effets secondaires constatés à la vinorelbine, l'utilisation d'une molécule de troisième génération associée au cisplatine est possible et doit être discutée en RCP.

# Chimiothérapie adjuvante



| Summary of recommendations |  | LoE, GoR |
|----------------------------|--|----------|
| Adjuvant ChT               | Should be offered in resected stage II and III patients  | I, A     |
|                            | Should be discussed in resected stage IB patients with primary tumour > 4 cm                                       | II, B    |
|                            | Pre-existing comorbidity, time from surgery and postoperative recovery should be evaluated by an MDT               | V, A     |
|                            | A two-drug combination with cisplatin is preferable (cisplatin/vinorelbine is the most frequently studied regimen) | I, A     |

| Summary of recommendations  |       | LoE, GoR |
|---|-------|----------|
| Platinum-based ChT (preferably cisplatin) is recommended when given with a curative intent                        | I, A  |          |
| Perioperative treatment with cisplatin-based combinations are the treatment of choice; 3-4 cycles are recommended | I, A  |          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Cisplatin minimum total cumulative dose of 300mg/m<sup>2</sup></li> </ul>  | II, B |          |

# Chimiothérapie adjuvante



National Comprehensive  
Cancer Network®

## CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR NEOADJUVANT AND ADJUVANT THERAPY

- Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> days 1 and 8; vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15, 22, every 28 days for 4 cycles<sup>1</sup>
- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> day 1; vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15, 22, every 28 days for 4 cycles<sup>2,3</sup>
- Cisplatin 75–80 mg/m<sup>2</sup> day 1; vinorelbine 25–30 mg/m<sup>2</sup> days 1 + 8, every 21 days for 4 cycles
- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> day 1; etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1–3, every 28 days for 4 cycles<sup>2</sup>
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1; gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, every 21 days for 4 cycles<sup>4</sup>
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1; docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> day 1 every 21 days for 4 cycles<sup>5</sup>
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> day 1 for nonsquamous every 21 days for 4 cycles<sup>6</sup>

# Chimiothérapie adjuvante

Tableau 1 Les essais récents de CT adjuvante (A) et néo-adjuvante (B).

## A. Chimiothérapie adjuvante

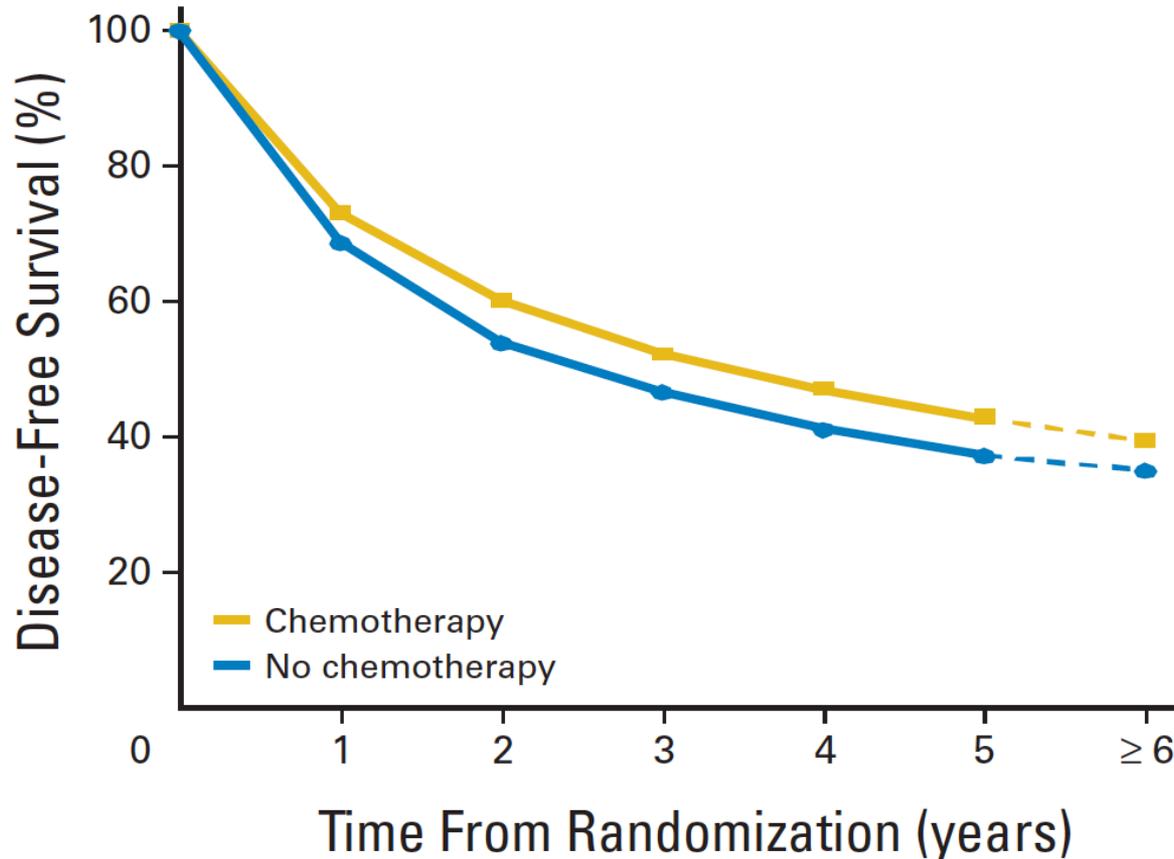
| Essais         | Année | Nombre de patients | stades       | Protocole         | Médiane de survie, Bras surveillance | Médiane de survie, Bras expérimental | % de Survie (5 ans) surveillance | % de survie expérimental | p      |
|----------------|-------|--------------------|--------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------|
| ALPI [7]       | 2003  | 1209               | I-III A      | MVdP et **        | 55,2                                 | 48                                   | n.c.                             | n.c.                     | N.S.   |
| BLT [9]        | 2004  | 381                | I, II, III A | Doublet Platine** | 32,6                                 | 33,9                                 | 51 (à 2 ans)                     | 53 (à 2 ans)             | N.S.   |
| IALT [5]       | 2004  | 1867               | I,II, III A  | VincaP ou EP**    | 44,4                                 | 50,8                                 | 40,4                             | 44,5                     | <0,03+ |
| UFT [8]        | 2004  | 999                | I            | UFT*              | n.c.                                 | n.c.                                 | 85                               | 88                       | 0,04   |
| JBR10 [4]      | 2005  | 482                | IB,II        | Vnr P             | 73                                   | 94                                   | 54                               | 69                       | 0,009  |
| ANITA [3]      | 2006  | 840                | IB,II,III A  | Vnr P**           | 43,7                                 | 65,7                                 | 42,6                             | 51,2                     | 0,017  |
| CALGB 9633 [6] | 2008  | 344                | IB           | Carbo-pac         | 78                                   | 95                                   | 57                               | 59                       | N.S.   |

LACE: Méta-analyse sur données individuelles de 5 essais de phase III

# Chimiothérapie adjuvante

LACE Collaborative group:

Analyse poolée des données individuelles des patients inclus dans 5 essais de phase III testant la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine



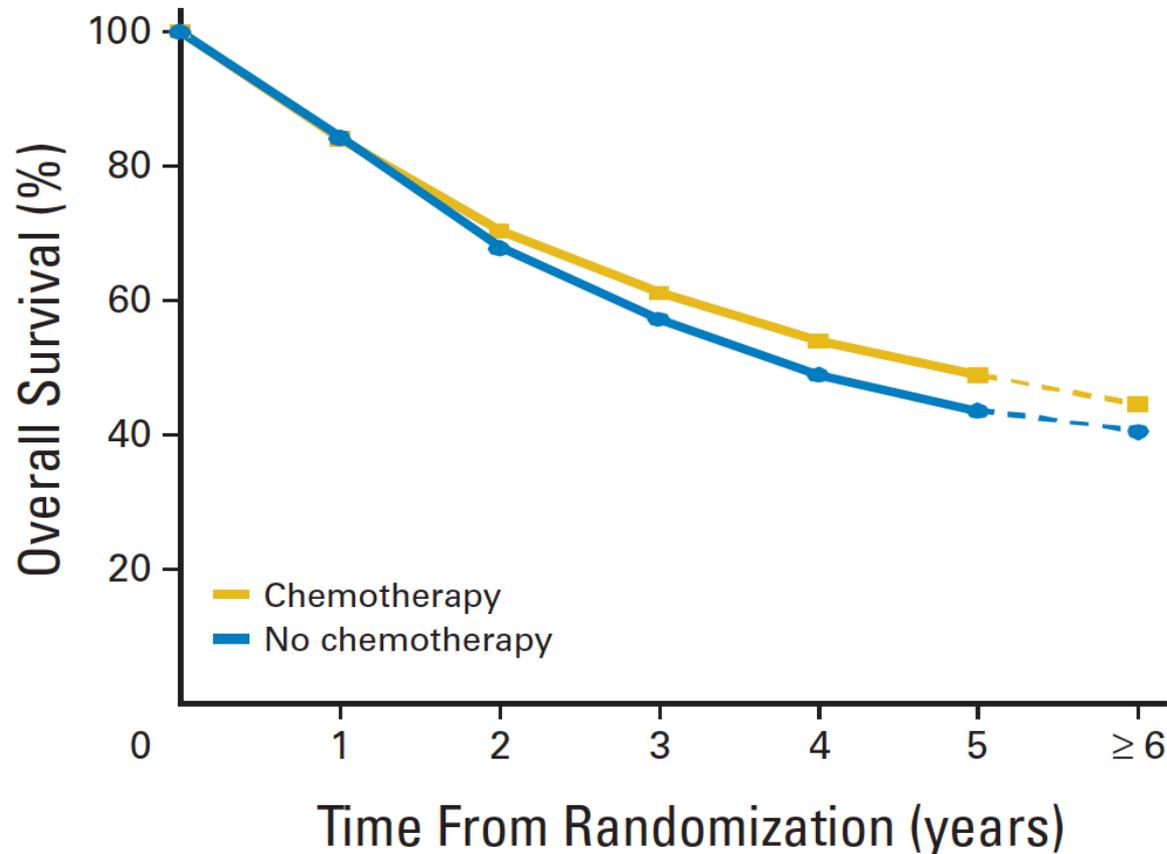
HR 0.84 (95% CI, 0.78 to 0.91; P=0.001)

5-year absolute benefit of 5.8%

# Chimiothérapie adjuvante

LACE Collaborative group:

Analyse poolée des données individuelles des patients inclus dans 5 essais de phase III testant la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine



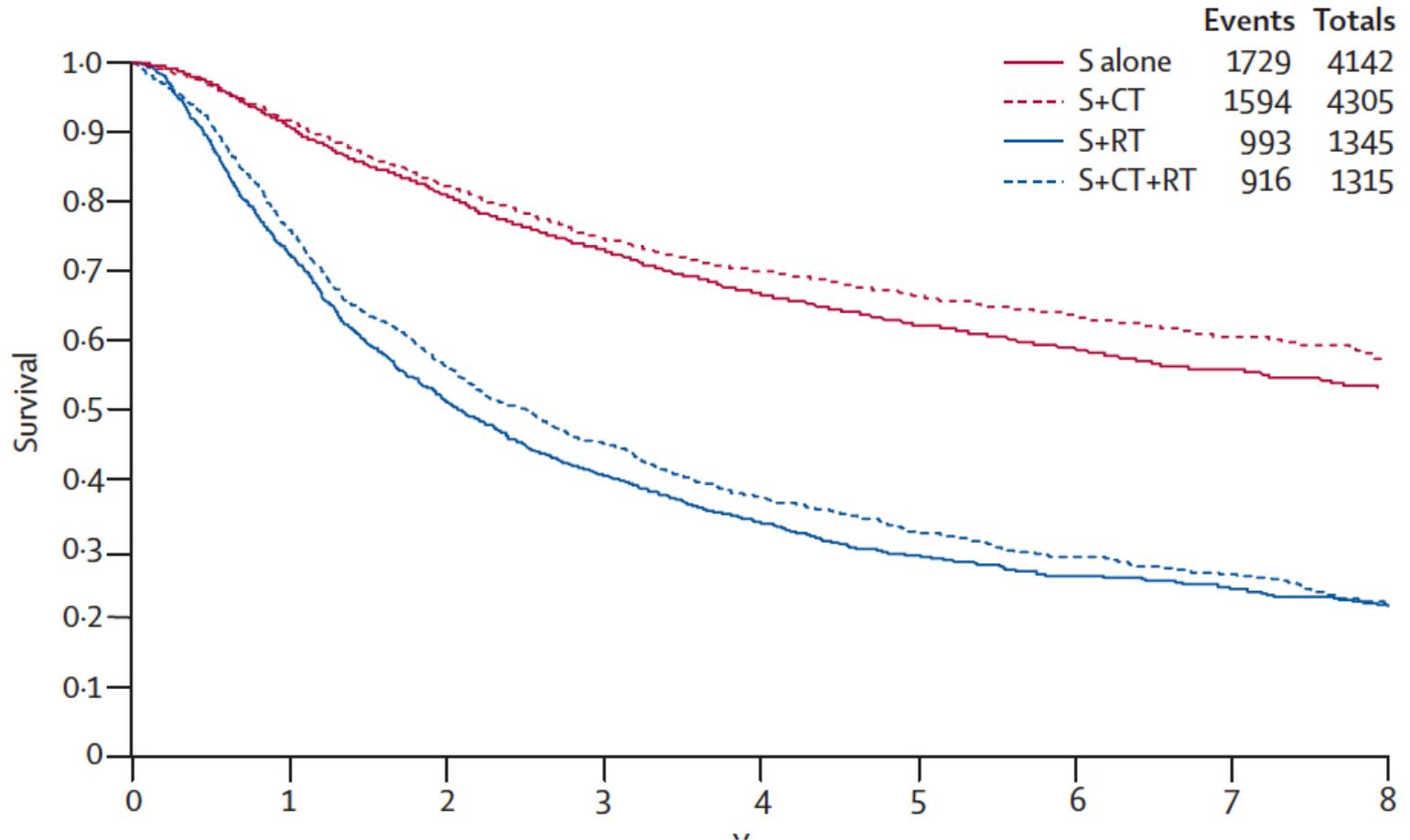
HR 0.89 (95% CI, 0.82 to 0.96;  $p=0.005$ ),

5-year absolute benefit of 5.4%

# Chimiothérapie adjuvante

NSCLC Meta-analyses Collaborative Group:

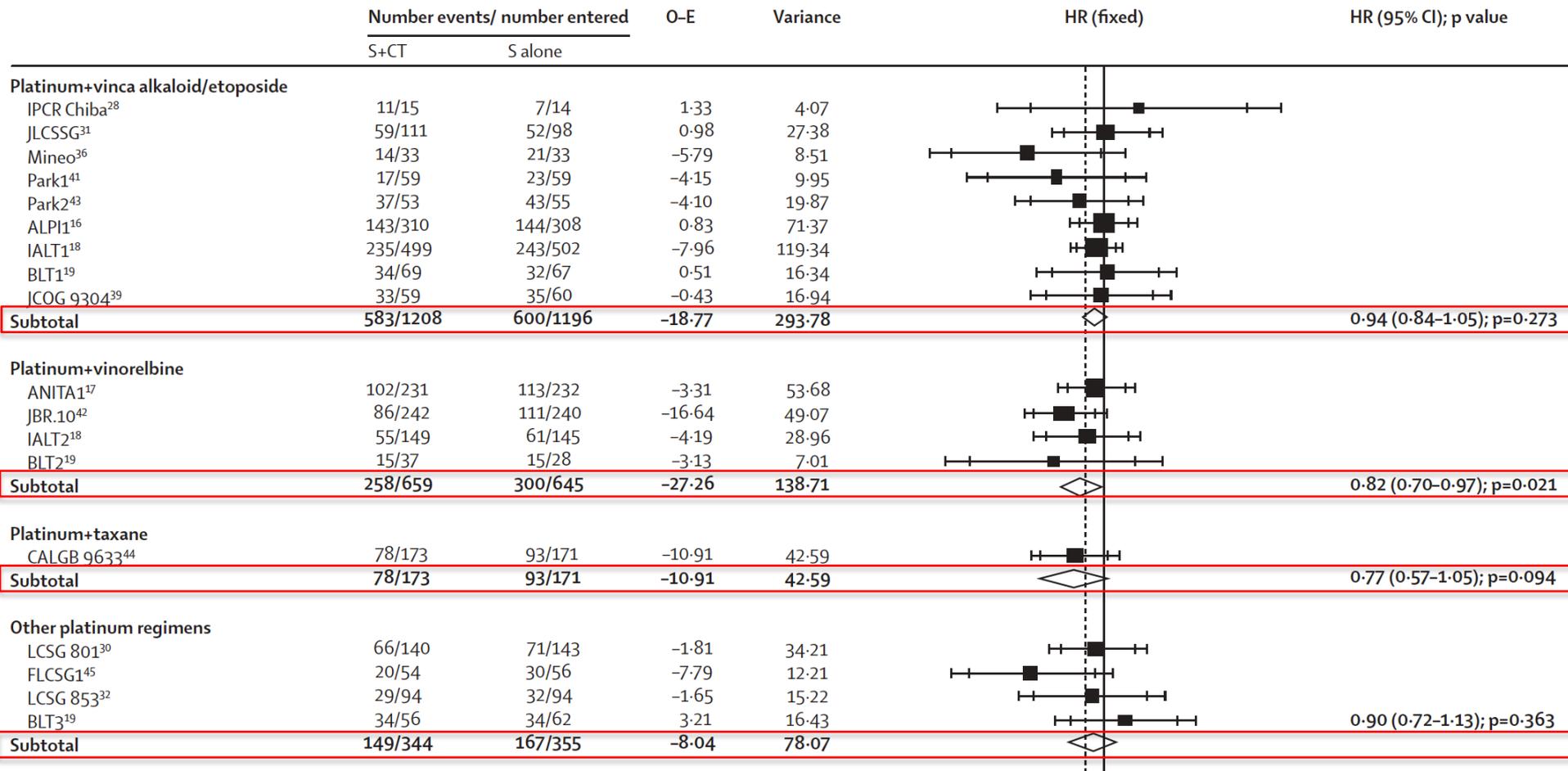
Analyse poolée des données individuelles des patients inclus dans 26 essais de phase III testant la chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine



# Chimiothérapie adjuvante

NSCLC Meta-analyses Collaborative Group:

Analyse poolée des données individuelles des patients inclus dans 26 essais de phase III testant la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine



# Chimiothérapie adjuvante

Tableau 1 Les essais récents de CT adjuvante (A) et néo-adjuvante (B).

## A. Chimiothérapie adjuvante

| Essais         | Année | Nombre de patients | stades       | Protocole         | Médiane de survie, Bras surveillance | Médiane de survie, Bras expérimental | % de Survie (5 ans) surveillance | % de survie expérimental | p      |
|----------------|-------|--------------------|--------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------|
| ALPI [7]       | 2003  | 1209               | I-III A      | MVdP et **        | 55,2                                 | 48                                   | n.c.                             | n.c.                     | N.S.   |
| BLT [9]        | 2004  | 381                | I, II, III A | Doublet Platine** | 32,6                                 | 33,9                                 | 51 (à 2 ans)                     | 53 (à 2 ans)             | N.S.   |
| IALT [5]       | 2004  | 1867               | I,II, III A  | VincaP ou EP**    | 44,4                                 | 50,8                                 | 40,4                             | 44,5                     | <0,03+ |
| UFT [8]        | 2004  | 999                | I            | UFT*              | n.c.                                 | n.c.                                 | 85                               | 88                       | 0,04   |
| JBR10 [4]      | 2005  | 482                | IB,II        | Vnr P             | 73                                   | 94                                   | 54                               | 69                       | 0,009  |
| ANITA [3]      | 2006  | 840                | IB,II,III A  | Vnr P**           | 43,7                                 | 65,7                                 | 42,6                             | 51,2                     | 0,017  |
| CALGB 9633 [6] | 2008  | 344                | IB           | Carbo-pac         | 78                                   | 95                                   | 57                               | 59                       | N.S.   |

# CBNPC non métastatiques: les autres recommandations

Les autres recommandations

Chimiothérapie adjuvante

**Traitement de consolidation par durvalumab  
après RT-CT concomitante**

Conclusion

# Recommandations AURA CBNPC localement avancés

## Recommandations

**Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :**

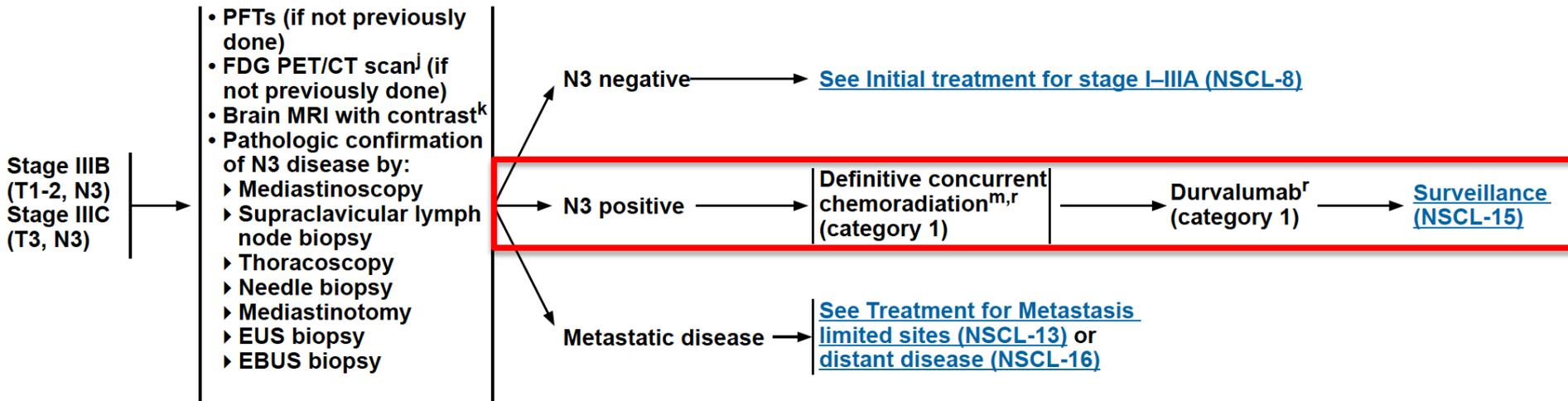
- **cisplatine** 80 mg/m<sup>2</sup> J1, 22 et **vinorelbine** 15 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 22, 29
- **cisplatine** 50 mg/m<sup>2</sup>, J1, 8, 29, 36 et **etoposide** 50 mg/m<sup>2</sup>, J1-5 et 29-33
- **carboplatine** AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et **paclitaxel** 45 mg/m<sup>2</sup> J1,8,15,22,29,36,43

**Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 est recommandée, en l'absence de progression et de contre-indication.**

# Consolidation par durvalumab



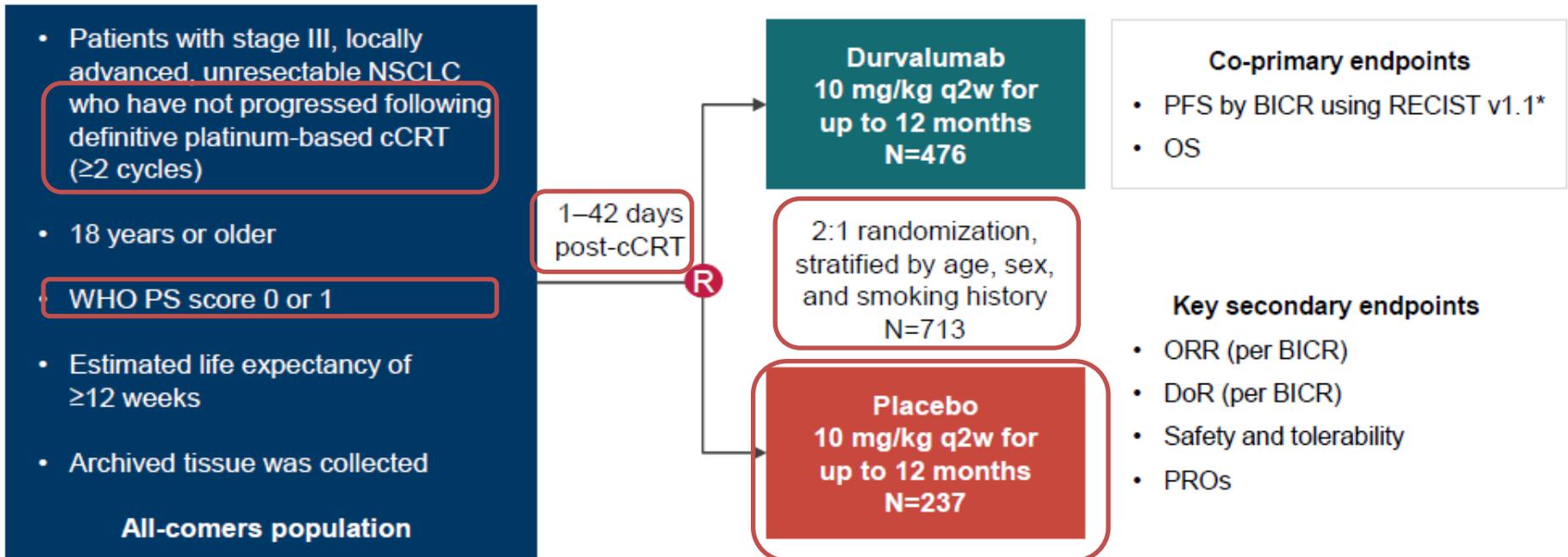
National Comprehensive Cancer Network®



# Traitement standard: RT-CT

| Essai<br>Bras CT-RT concomitante | Schéma de traitement   | Survie médiane (mois) | Survie à 2 ans |
|----------------------------------|--|-----------------------|----------------|
| WJLCG                            | MVP + RTE 56 Gy – split course   | 16.5                  | 34.6%          |
| RTOG 9410                        | Cisplatine/Vinorelbine + RTE 63 Gy   | 17                    | 37%            |
| GLOT-GFPC 9501                   | Cisplatine/Etoposide + RTE 66 Gy –<br>Cisplatine/Etoposide consolidation                                     | 15.6                  | 35.4%          |
| PROCLAIM                         | Cisplatine/Pemetrexed + RTE 66Gy +<br>Cisplatine/Pemetrexed consolidation                                    | 26.8                  | 52%            |
| RTOG 0617                        | Carboplatine/paclitaxel +/- cetuximab<br>+ RTE 60Gy + Carboplatine/paclitaxel<br>+/- cetuximab consolidation | 28.7                  | 57.6%          |

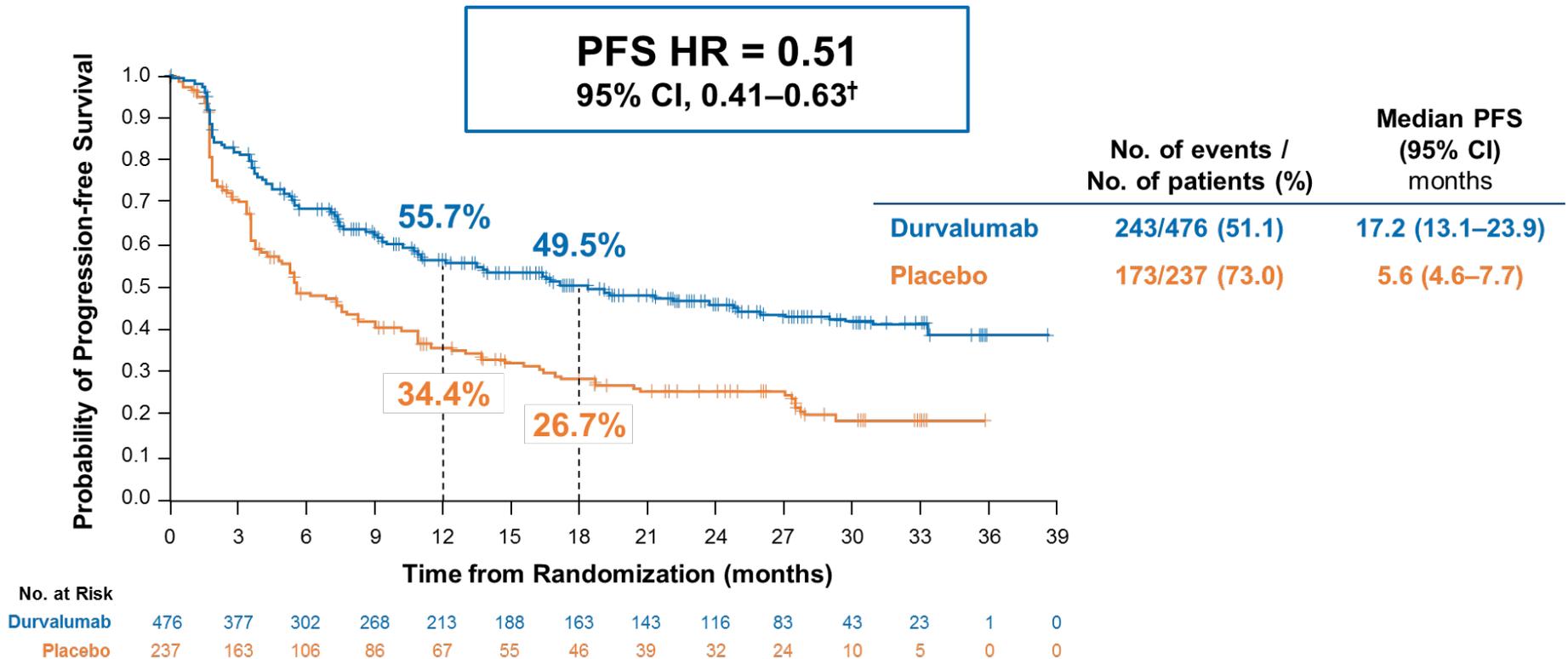
# PACIFIC: design



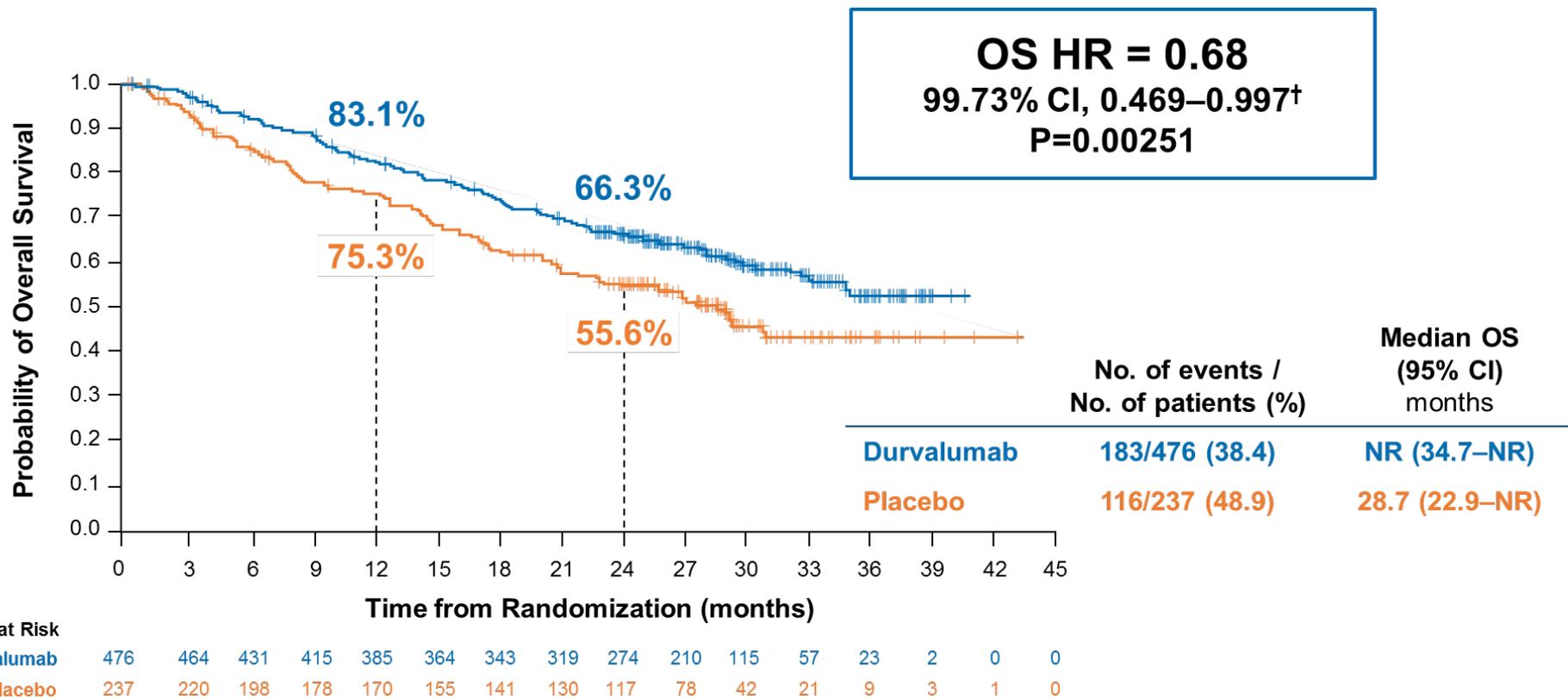
# PACIFIC: population

|   |                             | Durvalumab<br>(N=476)   | Placebo<br>(N=237)    |
|---|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Age</b>                              | Median (range), years       | 64 (31–84)              | 64 (23–90)            |
|   | ≥65 years, %                | 45.2                    | 45.1                  |
| <b>Male, %</b>                          |                             | 70.2                    | 70.0                  |
| <b>WHO performance status score, %*</b> | 0 / 1                       | 49.2 / 50.4             | 48.1 / 51.5           |
| <b>Smoking status, %</b>                | Current / Former / Never    | 16.6 / 74.4 / 9.0       | 16.0 / 75.1 / 8.9     |
| <b>Disease stage, %†</b>                | IIIA / IIIB                 | 52.9 / 44.5             | 52.7 / 45.1           |
| <b>Histology, %</b>                     | Squamous / Non-squamous     | 47.1 / 52.9             | 43.0 / 57.0           |
| <b>PD-L1 status, %</b>                  | Known: TC <25% / TC ≥25%    | 39.3 / 24.2             | 44.3 / 18.6           |
|   | Unknown‡                    | 36.6                    | 37.1                  |
| <b>Prior chemotherapy, %</b>            | Induction / Definitive cCRT | 25.8 / 99.8             | 28.7 / 99.6           |
| <b>Prior radiotherapy, %*</b>           | <54 Gy                      | 0.6                     | 0                     |
|   | 54 to ≤66 Gy                | 92.9                    | 91.6                  |
|   | >66 to ≤74 Gy               | 6.3                     | 8.0                   |
| <b>Best response to prior cCRT, %¶</b>  | CR / PR / SD / PD           | 1.9 / 48.7 / 46.6 / 0.4 | 3.0 / 46.8 / 48.1 / 0 |

# PACIFIC: survie sans progression

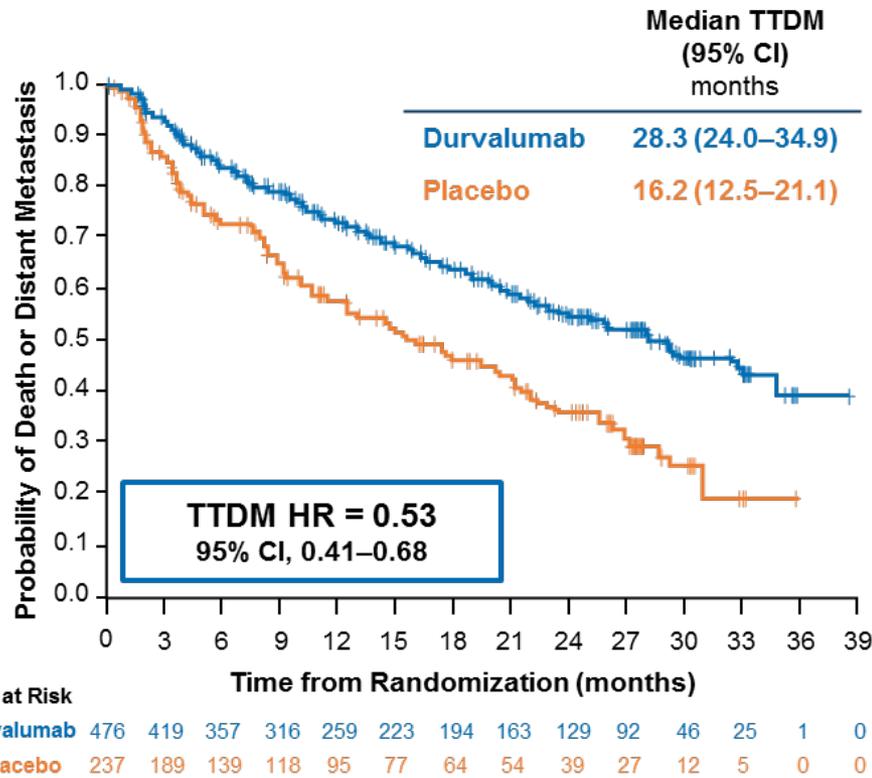


# PACIFIC: survie globale



# PACIFIC: profil de progression

## Updated Time to Death or Distant Metastasis (TTDM) by BICR\* (ITT)

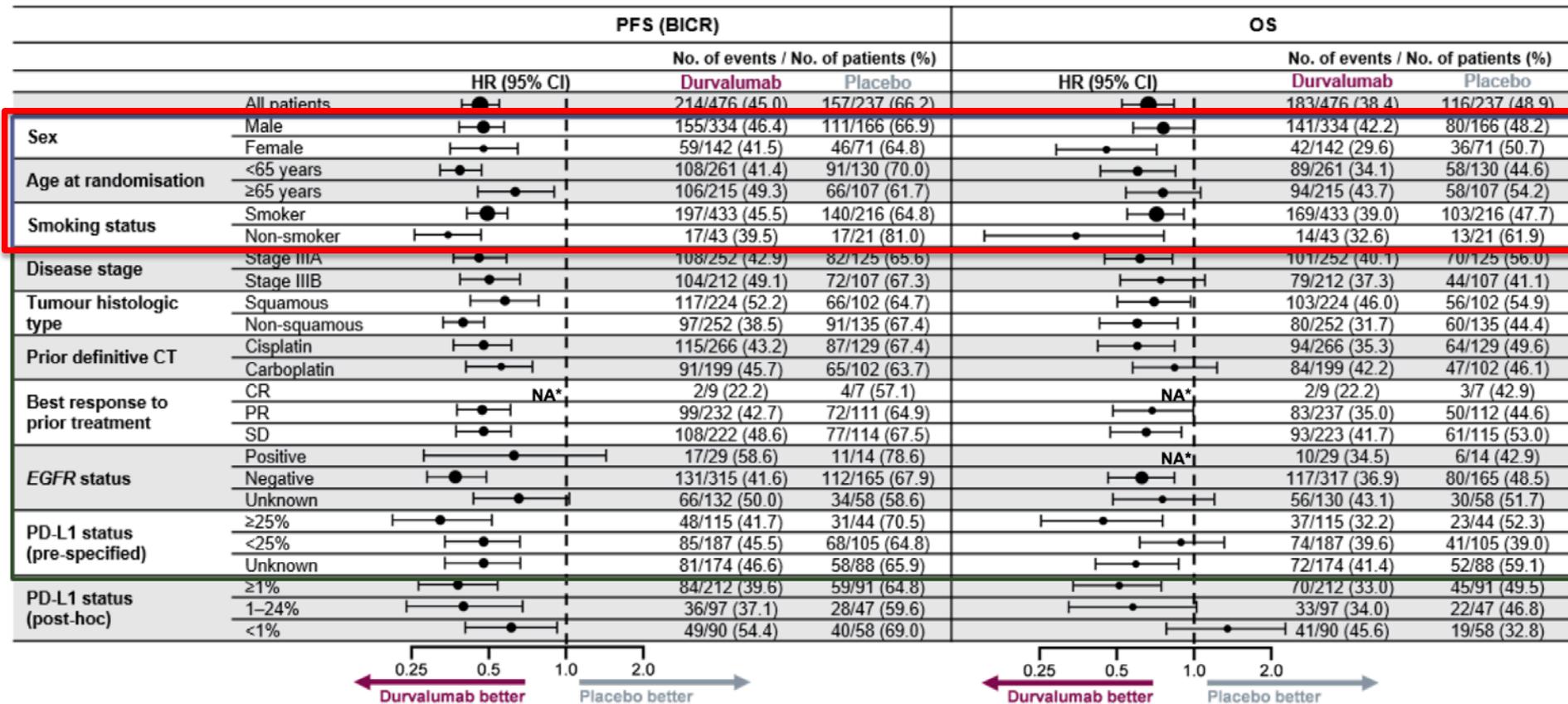


## Updated Incidence of New Lesions by BICR\* (ITT)

| New Lesion Site†                    | Durvalumab (N=476) | Placebo (N=237) |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|
| Patients with any new lesion, n (%) | 107 (22.5)         | 80 (33.8)       |
| Lung                                | 60 (12.6)          | 44 (18.6)       |
| Lymph nodes                         | 31 (6.5)           | 27 (11.4)       |
| Brain                               | 30 (6.3)           | 28 (11.8)       |
| Liver                               | 9 (1.9)            | 8 (3.4)         |
| Bone                                | 8 (1.7)            | 7 (3.0)         |
| Adrenal                             | 3 (0.6)            | 5 (2.1)         |
| Other                               | 10 (2.1)           | 5 (2.1)         |

# PACIFIC: analyse multivariée de la survie

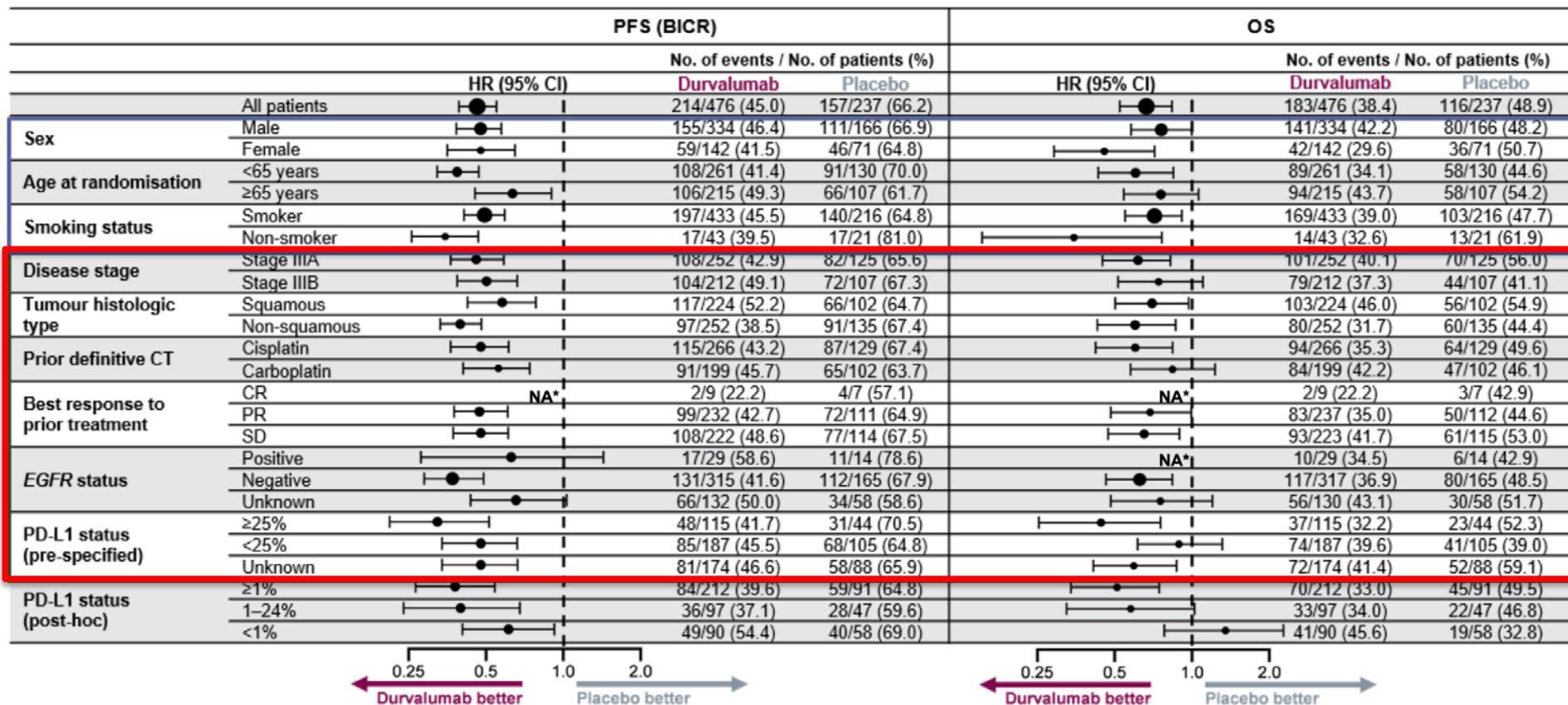
## PFS and OS by subgroup (ITT)



CR, complete response; EGFR, epidermal growth factor receptor; NA, not applicable PR, partial response; SD, stable disease

# PACIFIC: analyse multivariée de la survie

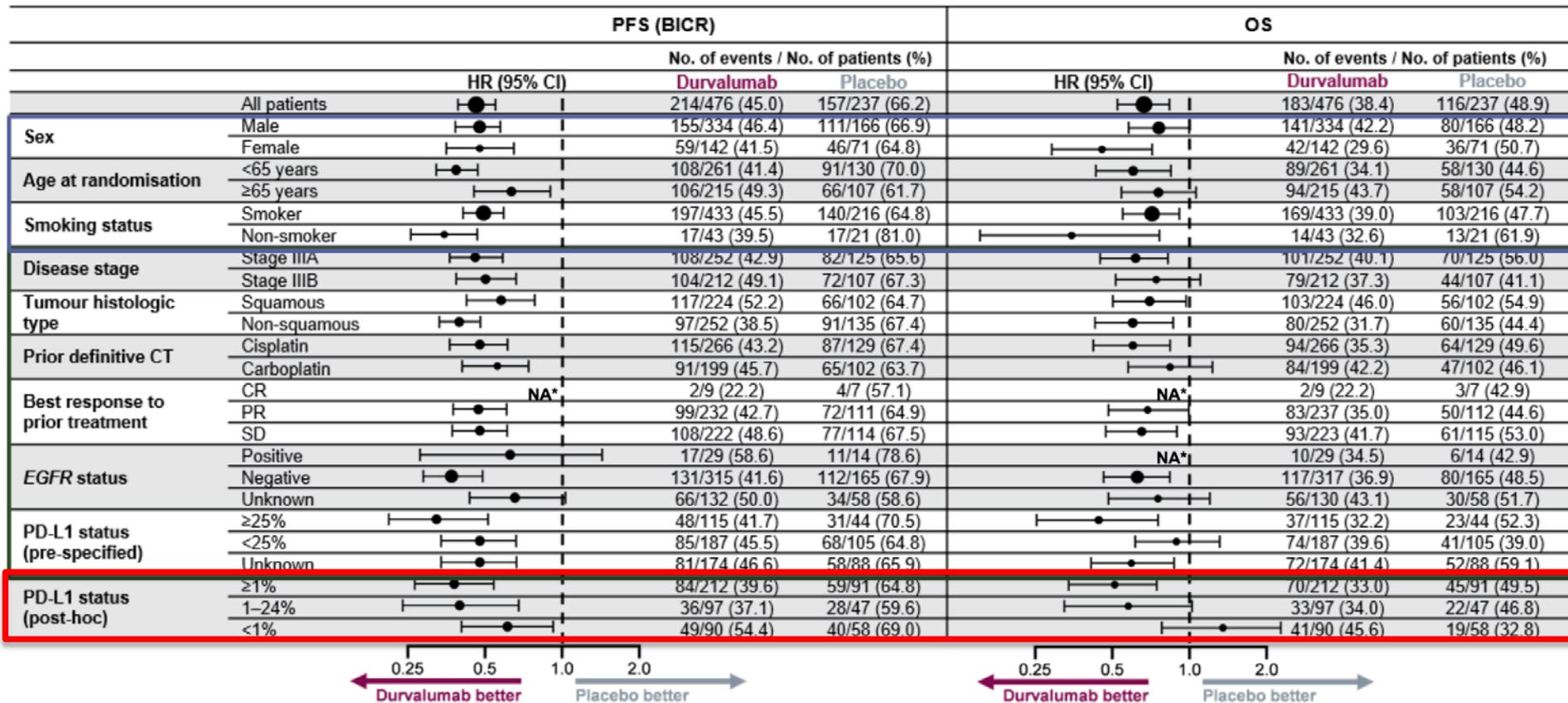
## PFS and OS by subgroup (ITT)



CR, complete response; EGFR, epidermal growth factor receptor; NA, not applicable PR, partial response; SD, stable disease

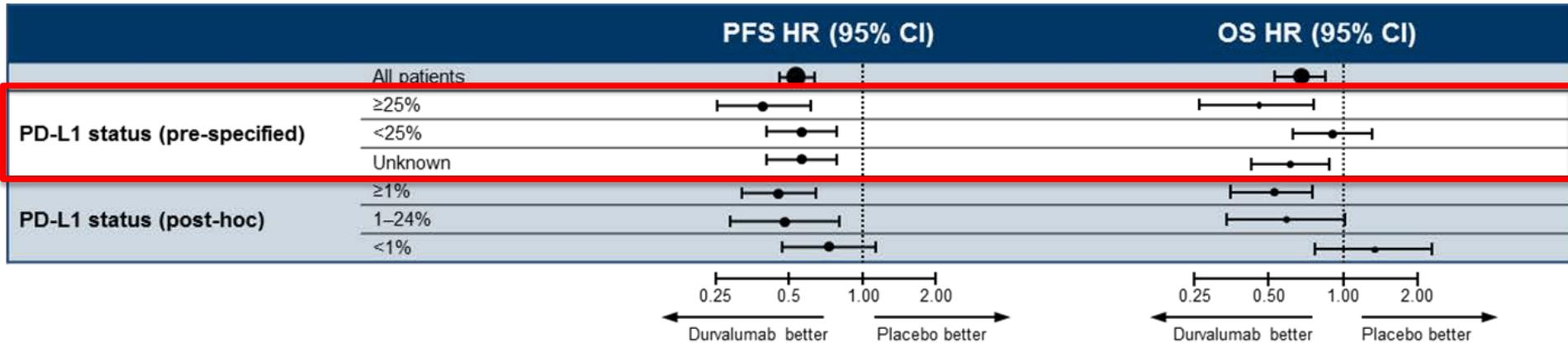
# PACIFIC: analyse multivariée de la survie

## PFS and OS by subgroup (ITT)

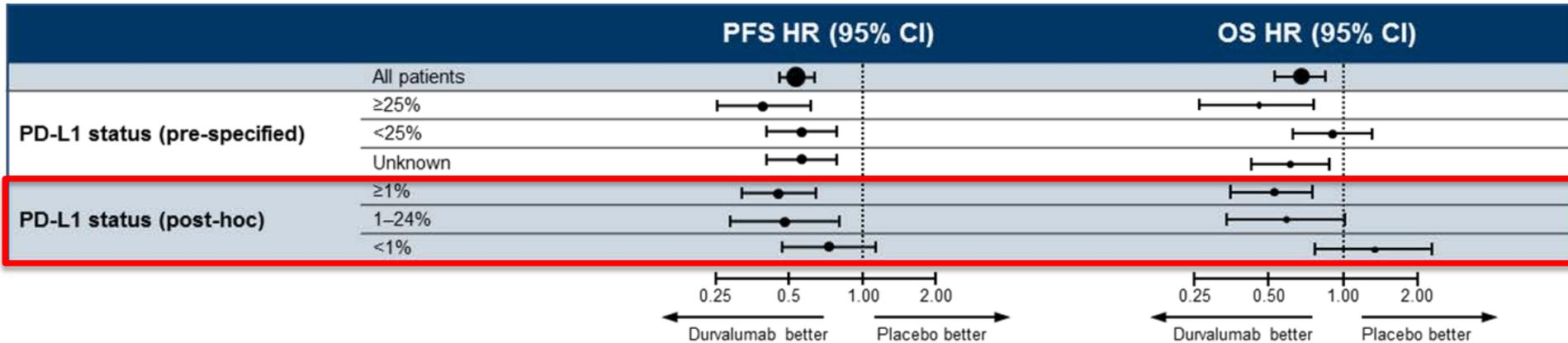


CR, complete response; EGFR, epidermal growth factor receptor; NA, not applicable PR, partial response; SD, stable disease

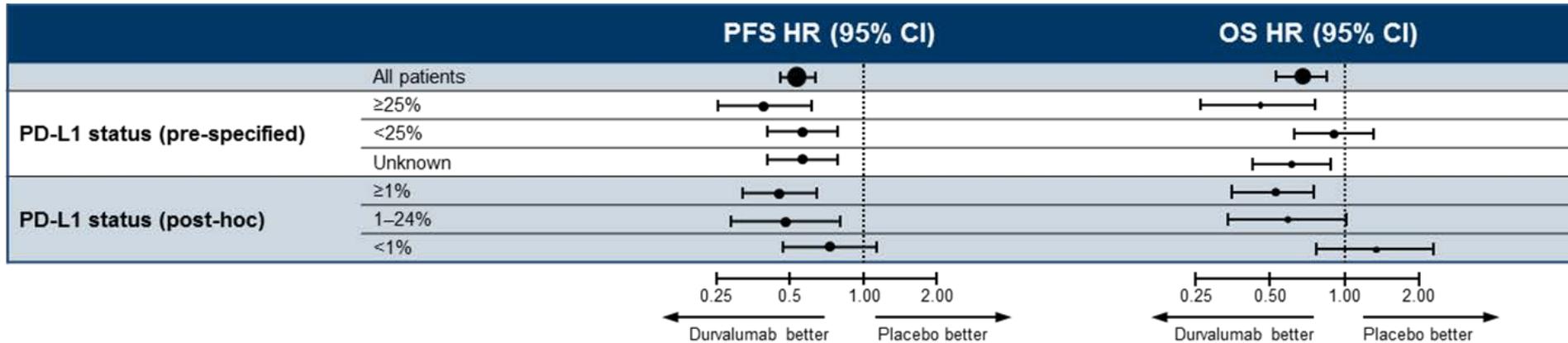
# PACIFIC: impact de PD-L1



# PACIFIC: impact de PD-L1



# PACIFIC: impact de PD-L1



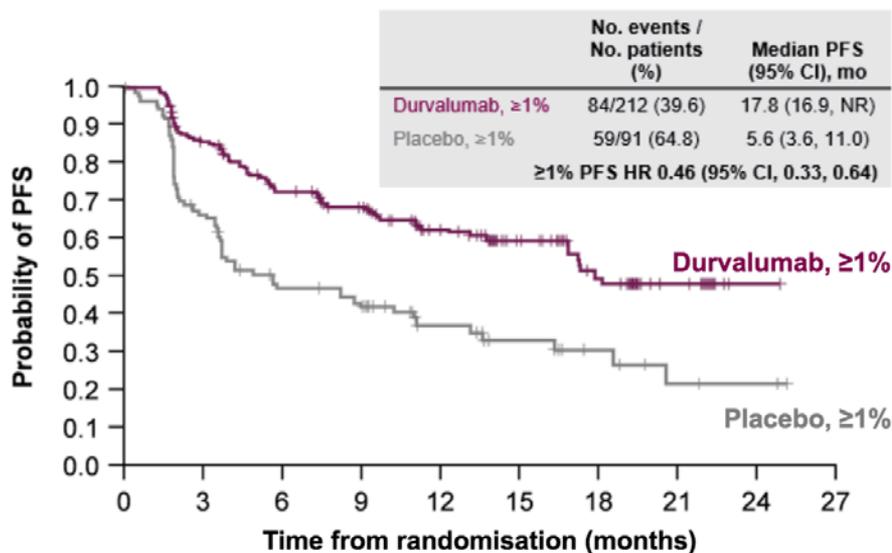
- Testing PD-L1 non requis pour l'inclusion: inconnu pour 37% des patients
- Testing PD-L1 réalisé sur des prélèvements tumoraux pré-RT-CT
- L'étude de l'impact sur la survie d'un seuil à 1% d'expression de PD-L1 non prévu (analyse post-hoc)

*« IMFINZI<sup>®</sup> est indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1  $\geq$  1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine. »*

*« IMFINZI<sup>®</sup> est indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, chez les adultes dont **les tumeurs expriment PD-L1  $\geq$  1% des cellules tumorales** et dont la maladie n'a pas progressé après une **chimioradiothérapie à base de platine.** »*

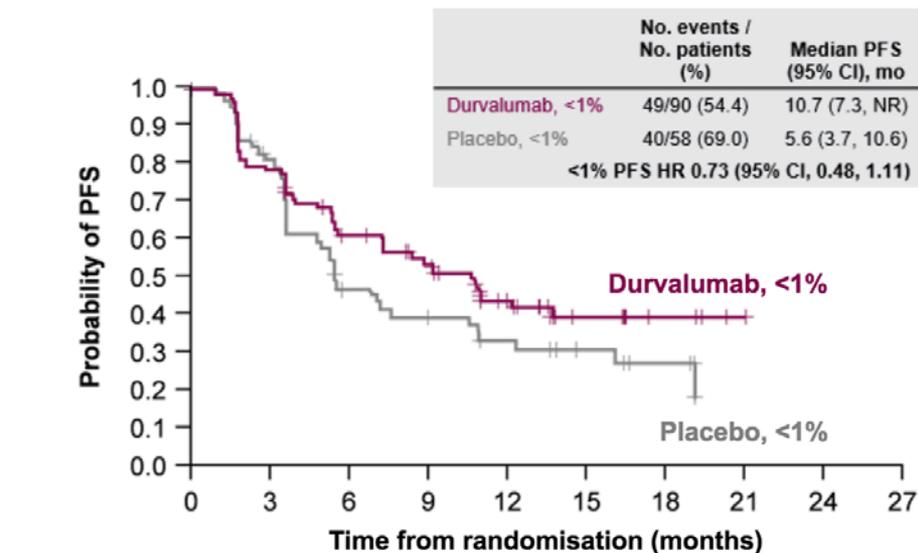
## Improvement in PFS by PD-L1 TC $\geq 1\%$ and $< 1\%$

### PFS (BICR) by PD-L1 TC $\geq 1\%$



| No. at risk            | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Durvalumab, $\geq 1\%$ | 212 | 174 | 143 | 127 | 82 | 52 | 30 | 14 | 1  | 0  |
| Placebo, $\geq 1\%$    | 91  | 59  | 39  | 34  | 20 | 13 | 8  | 4  | 3  | 0  |

### PFS (BICR) by PD-L1 TC $< 1\%$



| No. at risk         | 0  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Durvalumab, $< 1\%$ | 90 | 70 | 51 | 42 | 23 | 9  | 4  | 1  | 0  | 0  |
| Placebo, $< 1\%$    | 58 | 45 | 25 | 21 | 14 | 8  | 5  | 0  | 0  | 0  |

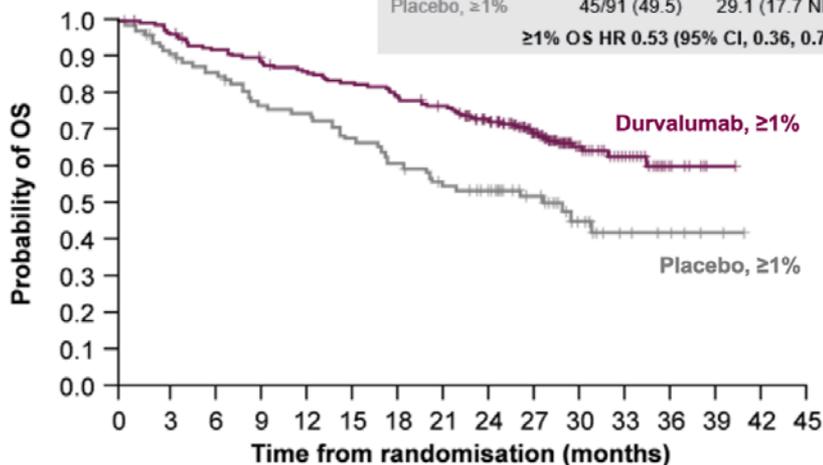
mo, months; NR, not reached; TC, tumour cell

# Rôle prédictif d'un seuil de PD-L1 à 1%

## OS by PD-L1 TC $\geq 1\%$ and $< 1\%$

OS by PD-L1 TC  $\geq 1\%$

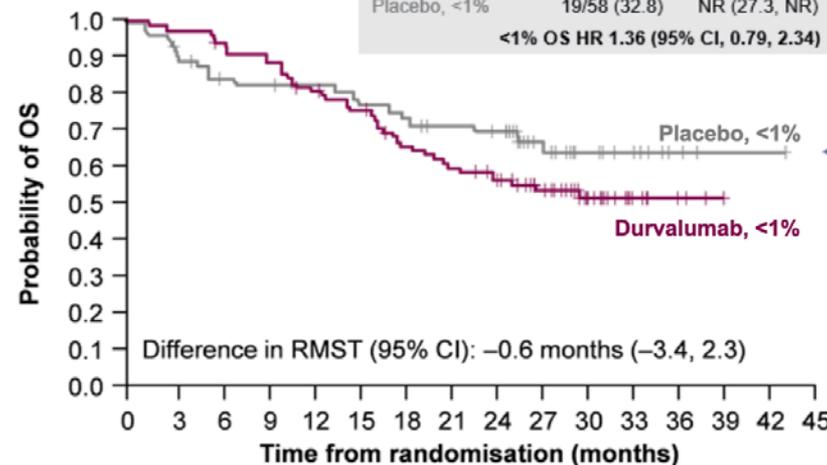
|  | No. events /<br>No. patients<br>(%) | Median OS<br>(95% CI), mo |
|--|-------------------------------------|---------------------------|
| Durvalumab, $\geq 1\%$                     | 70/212 (33.0)                       | NR (NR, NR)               |
| Placebo, $\geq 1\%$                        | 45/91 (49.5)                        | 29.1 (17.7, NR)           |
| $\geq 1\%$ OS HR 0.53 (95% CI, 0.36, 0.77) |                                     |                           |



| No. at risk            | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27  | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Durvalumab, $\geq 1\%$ | 212 | 208 | 193 | 187 | 178 | 171 | 165 | 156 | 134 | 105 | 62 | 34 | 12 | 1  | 0  | 0  |
| Placebo, $\geq 1\%$    | 91  | 81  | 75  | 67  | 64  | 58  | 52  | 46  | 41  | 29  | 17 | 7  | 5  | 2  | 0  | 0  |

OS by PD-L1 TC  $< 1\%$

|   | No. events /<br>No. patients<br>(%) | Median OS<br>(95% CI), mo |
|---|-------------------------------------|---------------------------|
| Durvalumab, $< 1\%$                     | 41/90 (45.6)                        | NR (20.8, NR)             |
| Placebo, $< 1\%$                        | 19/58 (32.8)                        | NR (27.3, NR)             |
| $< 1\%$ OS HR 1.36 (95% CI, 0.79, 2.34) |                                     |                           |



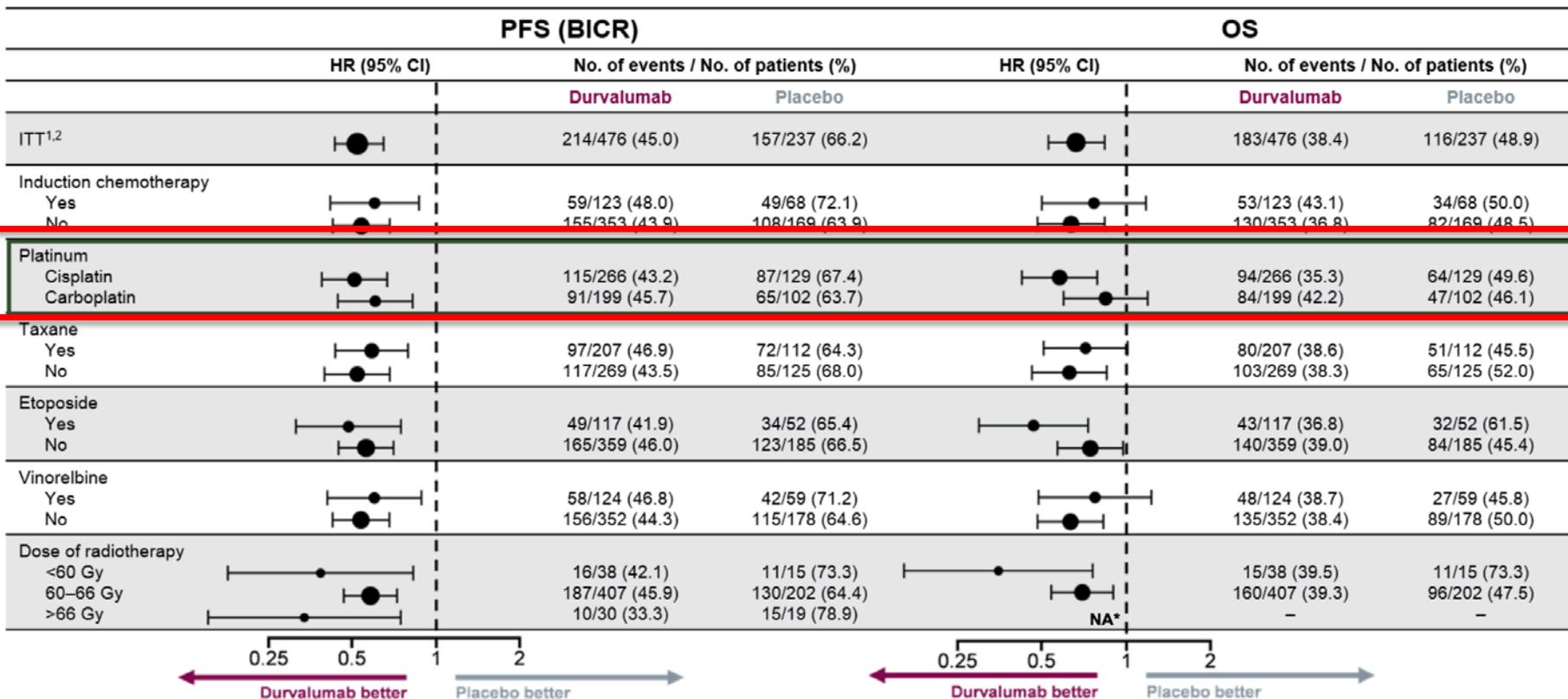
| No. at risk         | 0  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Durvalumab, $< 1\%$ | 90 | 88 | 84 | 81 | 72 | 65 | 56 | 50 | 45 | 35 | 20 | 7  | 3  | 0  | 0  | 0  |
| Placebo, $< 1\%$    | 58 | 56 | 47 | 45 | 44 | 43 | 40 | 36 | 35 | 21 | 11 | 8  | 3  | 1  | 1  | 0  |

RMST, restricted mean survival time

- In the PD-L1 TC  $< 1\%$  subgroup, the number of events are low and overall the subgroup is small
- Imbalances in baseline characteristics

# Rôle du cisplatine

## Impact of preceding chemotherapy and radiation dose



\*Not calculated if subgroup has <20 events

## Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Solange Peters<sup>1\*</sup>, Urania Dafni<sup>2</sup>, Michael Boyer<sup>3</sup>, Dirk De Ruyscher<sup>4</sup>, Corinne Faivre-Finn<sup>5</sup>, Enriqueta Felip<sup>6</sup>, Pilar Garrido<sup>7</sup>, Nicolas Girard<sup>8</sup>, Matthias Guckenberger<sup>9</sup>, John Haanen<sup>10</sup>, Cecile Le Pechoux<sup>11</sup>, Francoise Mornex<sup>12</sup>, Mahmut Ozsahin<sup>13</sup>, Luis Paz-Ares<sup>14</sup>, David Planchard<sup>15</sup>, David Raben<sup>16</sup>, Suresh Ramalingam<sup>17</sup>, Martin Reck<sup>18</sup>, Egbert Smit<sup>19</sup>, Rolf Stahel<sup>20</sup>, Albrecht Stenzinger<sup>21</sup>, Charlie Swanton<sup>22</sup>, Stefania Vallone<sup>23</sup>, Marina Garassino<sup>24</sup>

The European Society for Medical Oncology (ESMO) recently developed the Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) with the aim “to derive a relative ranking of the magnitude of clinically meaningful benefit that can be expected from a new anti-cancer treatment”<sup>6,7</sup>. Drugs or treatment interventions that obtain the highest scores on the scale (A for curative; 4 or 5 for non-curative) should be accepted as standard of care in the ESMO guidelines, with the hope that they will become rapidly accessible across the European Union. Based on the ESMO-MCBS methodology, and taking into account the potential for cure in the locally advanced lung cancer scenario, maintenance durvalumab gets the maximal score of A (while based on the non-curative setting also gets the high score of 4, scoring PFS).

# Recommandations AURA CBNPC localement avancés

## Recommandations

**Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :**

- **cisplatine** 80 mg/m<sup>2</sup> J1, 22 et **vinorelbine** 15 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 22, 29
- **cisplatine** 50 mg/m<sup>2</sup>, J1, 8, 29, 36 et **etoposide** 50 mg/m<sup>2</sup>, J1-5 et 29-33
- **carboplatine** AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et **paclitaxel** 45 mg/m<sup>2</sup> J1,8,15,22,29,36,43

**Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 est recommandée, en l'absence de progression et de contre-indication.**

# CBNPC non métastatiques: les autres recommandations

Les autres recommandations

Chimiothérapie adjuvante

Traitement de consolidation par durvalumab  
après RT-CT concomitante

**Conclusion**

Référentiel AURA concordant avec les recommandations internationales

Quelques différences:

- Chimiothérapie adjuvante: interprétation de la littérature
- Traitement de consolidation par durvalumab

après RT-CT concomitante: équilibre entre respect de l'AMM européenne et analyse de l'essai PACIFIC

Référentiel fondé sur les données scientifiques publiées et les contraintes réglementaires