



CBNPC localisés: quelles données faut-il suivre en 2019 pour l'édition 2020...ou 2025?

Gérard Zalcman

Service d'oncologie thoracique- CIC1425 INSERM CLIP₂ Paris-Nord
Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP
Université Paris-Diderot



Déclaration de liens d'intérêt

•Investigateur d'essais cliniques de phases I, II & III des laboratoires Lilly, GSK, Roche, MSD, Merck-Serrono, Pfizer, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, Pierre Fabre, Borhinger, BMS, Novartis, **mais aucune rémunération à titre personnel**, l'ensemble des honoraires étant perçu par son Institution (CHU de Caen, Centre de Recherche Clinique puis GH Bichat, CIC), ou jusqu'en juin 2015 l'Association A.D.P, domiciliée au CHU de Caen, conformément à ses statuts puis par la Fondation recherche de l'AP-HP.

SUBVENTION ET AVANTAGES À TITRE COLLECTIF	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES À TITRE PERSONNEL
Lilly, Roche, Pfizer, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, GSK, BMS, Amgen, Chugai, Pierre Fabre, Borhinger-Ingelheim, Merck-Serono, Chugai, Novartis, Janssen-Cilag (Subventions Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique - IFCT, dont GZ a été président de 2011 à 2015) Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Clovis Oncology, Pfizer, Gsk-bio, Merck, Pierre Fabre: Honoraires pour advisory boards ou présentations versés à l'Association pour le Développement de la Pneumologie (ADP, CHU Caen) Astra-Zeneca, Edimark: compensations financières versées à la Fondation Recherche de l'AP-HP	Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Pfizer, Merck, Pierre Fabre, Borhinger, BMS (invitations congrès ASCO, ESMO, ERS, CPLF, WCLC) Honoraires pour participation à des conseils scientifiques/stratégiques (Boards), organisés par les Laboratoires Roche, Lilly, BMS, GSK-Bio, Aventis, Clovis Oncology, Pfizer, Borhinger-Ingelheim, Astra-Zeneca: le montant des sommes perçues ne dépasse pas 10.000 Euros sur les 10 dernières années;

MAIS l'auteur conformément à sa déontologie personnelle, n'a jamais eu et n'aura jamais le moindre partenariat avec l'industrie du Tabac

SOMMAIRE

1. Résections sub-lobaires
2. Radiothérapie adjuvante et RT stéréotaxique
3. Radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie
4. Immunothérapie ou chimio-immunothérapie néo-adjuvante
5. Immunothérapie adjuvante
6. Chimio-Radiothérapie+ Immunothérapie des stades III (CT-RT séquentielle)
7. Thérapeutiques ciblées (néo) adjuvantes en cas de mutation addictive

Résections sub-lobaires

Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for T1 N0 Non-Small Cell Lung Cancer

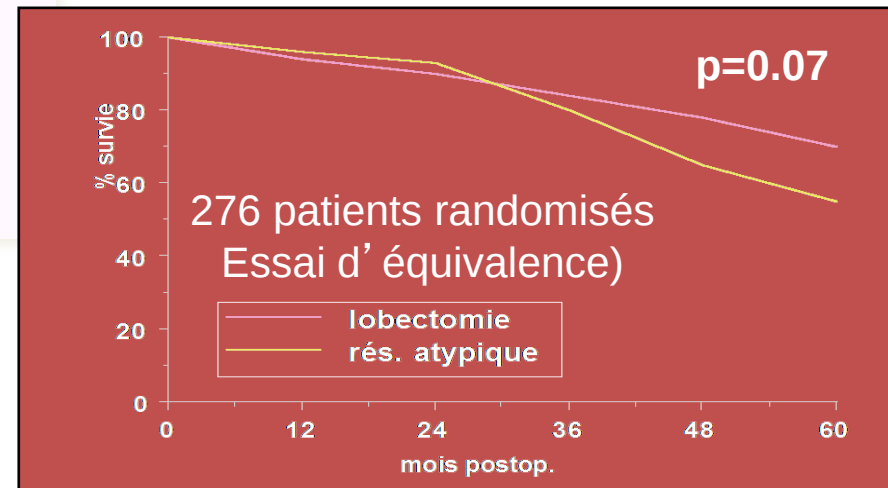
Lung Cancer Study Group (Prepared by Robert J. Ginsberg, MD, and Lawrence V. Rubinstein, PhD)

Morbi-mortalité identique

Mortalité par cancer augmentée de 50 %,

Incidence de récurrence locale triple de celle observée après lobectomies,

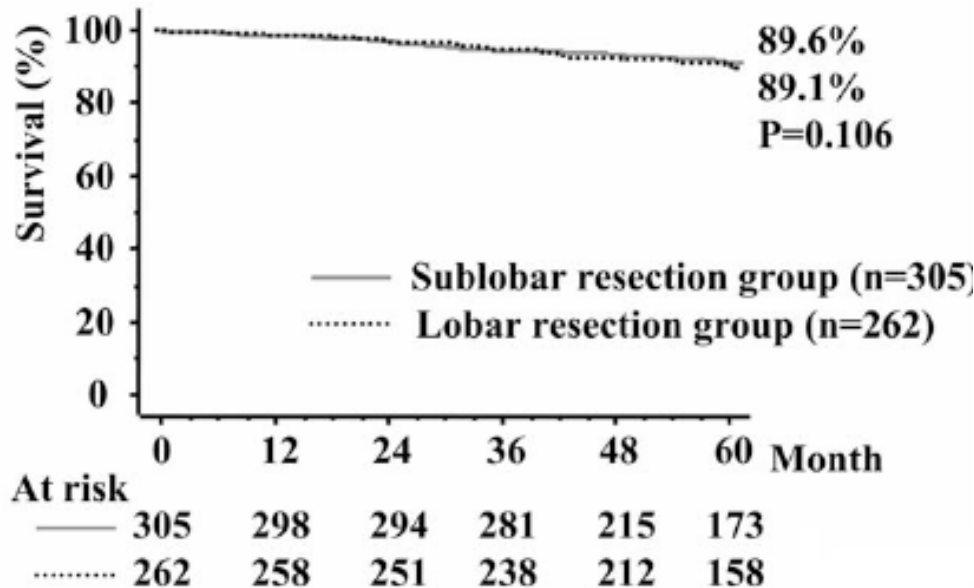
Bénéfice fonctionnel des résections limitées significatif à 6 mois, mais se perd à 12 et 18 mois



LCSG Ann Thorac Surg **1995**; 60:615-22.

Le risque de récurrence locale après résection limitée d'un cancer de stade I est supérieur à celui observé après lobectomie (niveau de preuve 1).

Résections sub-lobaires



Etude prospective multicentrique

Non randomisée (choix patient)

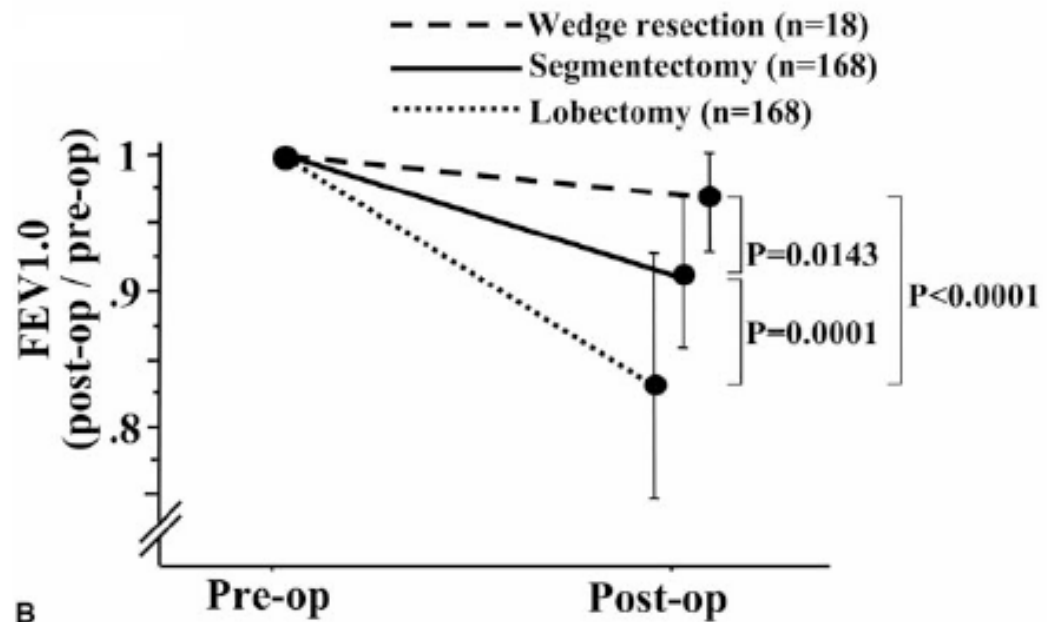
Critères inclusions:

cT1N0M0

< ou = 2 cm

Topographie périphérique

Aptes fonctionnellement pour lobectomie



Choice of Surgical Procedure for Patients With NSCLC ≤ 1 cm or > 1 to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study

Chenyang Dai, Jianfei Shen, Yijiu Ren, Shengyi Zhong, Hui Zheng, Jiayi He, Dong Xie, Ke Fei, Wenhua Liang, Gening Jiang, Ping Yang, Rene Horsleben Petersen, Calvin S.H. Ng, Chia-Chuan Liu, Gaetano Rocco, Alessandro Brunelli, Yaxing Shen, Chang Chen, and Jianxing He

A B S T R A C T

Purpose

According to the lung cancer staging project, T1a (≤ 2 cm) non-small-cell lung cancer (NSCLC) should be additionally classified into ≤ 1 cm and > 1 to 2 cm groups. This study aimed to investigate the surgical procedure for NSCLC ≤ 1 cm and > 1 to 2 cm.

Methods

We identified 15,760 patients with T1aN0M0 NSCLC after surgery from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Overall survival (OS) and lung cancer-specific survival (LCSS) were compared among patients after lobectomy, segmentectomy, or wedge resection. The proportional hazards model was applied to evaluate multiple prognostic factors.

Results

OS and LCSS favored lobectomy compared with segmentectomy or wedge resection in patients with NSCLC ≤ 1 cm and > 1 to 2 cm. Multivariable analysis showed that segmentectomy and wedge resection were independently associated with poorer OS and LCSS than lobectomy for NSCLC ≤ 1 cm and > 1 to 2 cm. With sublobar resection, lower OS and LCSS emerged for NSCLC > 1 to 2 cm after wedge resection, whereas similar survivals were observed for NSCLC ≤ 1 cm. Multivariable analyses showed that wedge resection is an independent risk factor of survival for NSCLC > 1 to 2 cm but not for NSCLC ≤ 1 cm.

Conclusion

Lobectomy showed better survival than sublobar resection for patients with NSCLC ≤ 1 cm and > 1 to 2 cm. For patients in whom lobectomy is unsuitable, segmentectomy should be recommended for NSCLC > 1 to 2 cm, whereas surgeons could rely on surgical skills and the patient profile to decide between segmentectomy and wedge resection for NSCLC ≤ 1 cm.

Nice St-Paul de Vence 27-29 mars 2019

La **segmentectomie anatomique** avec **curage ganglionnaire systématique** est une alternative à la lobectomie pour le traitement chirurgical des tumeurs de **2 cm et moins**, en l'absence de métastase ganglionnaire, et dans certaines **situations topographiques favorables**, en particulier chez les sujets à risque chirurgical élevé (niveau de preuve 2).

INDICATEURS DE JUGEMENT

- Mortalité:
 - Globale < 5%
 - Lobectomie 2% à 5%
 - Pneumonectomie 5% à 15%
- Thoracotomie exploratrice < 2%
- Survie à 5 ans après résection R0 d' un cancer de stade I > 60%

Essais en cours: Résection sub-lobaire

A phase III trial of lobectomy versus sublobar resection for small (≤ 2 cm) Stage IA, T1aN0 Non-Small Cell Lung Cancer (n=697, non-inferiority)

Primary endpoint DFS up to 7 years; Secondary endpoint: OS, rate of local recurrence

Sponsor: **CALGB-Alliance** 140503 (granted NCI)

PI: Nasser Altorki

USA, Australia, Canada

ClinicalTrials.gov NCT00499330

Début inclusions=2007 Fin des inclusions=2017

Analyse finale : 2021

Lancet Respir Med. Dec. **2018**; 6: 915-924 : **Même mortalité et morbidité péri-opératoire**

A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized (≤ 2 cm) peripheral NSCLC (JCOG0802-WJOG4607L) (n=1106)

Primary Endpoint : OS Secondary Endpoint: post-operative pulmonary function, RFS

Sponsor: **JCOG**, Ministry of Health, Labour & Welfare, Japan

debut nov 2009- Fin des inclusions=Oct 2014

Analyse finale= 2020

PI: Nakamura K

UMIN000001272

Comparison of sublobar Resection and lobectomy to treat lung Cancer (n=600)

Primary Endpoint DFS up to 5 years

Sponsor: National **Taiwan** University Hospital

debut june 2013- Fin des inclusions=Nov 2020

Analyse finale= dec 2023

PI: Lee Jang-Ming

ClinicalTrials.gov NCT03185754

Nice St-Paul de Vence 27-29 mars 2019

Essais en cours: Résections sub-lobaires

Surgical treatment of **elderly patients with cT1N0 NSCLC comparison between sublobar resection and lobectomy (STEPS) (n=339, > 70y) CTONG 1504**

Primary Endpoint Time to Disease-free Survival event up to 3 years

Sponsor: **Peiking** University People's Hospital

Début janv 2016- Fin des inclusions= Janv 2022

Analyse finale= 2025

PI: Jun Wang

ClinicalTrials.gov NCT02360761

Optimal Extent of Pulmonary resection in clinical stage IA NSCLC (OREX-IA): **registry**

A prospective study to optimize the extent of pulmonary resection according to the decision making algorithm....(n=1 000): wedges, segmentectomies vs. lobectomies

Disease-free Survival up to 5 years

Sponsor: **Samsung** Medical Center

Début feb 2017- Fin des inclusions= Fev 2027

Analyse finale= 2030

PI: Hong Kwan Kim

ClinicalTrials.gov NCT03066297

Sublobar resection versus lobectomy for cT1N0M0 NSCLC (n=600)

Primary Endpoint OS up to 5 years after surgery

Sponsor: **Shanghai** Zonshan Hospital

Début avril 2017- Fin des inclusions= dec 2023

Analyse finale= 2030

PI: Junjie Xi

ClinicalTrials.gov NCT03108560

Nice St-Paul de Vence 27-29 mars 2019

SOMMAIRE

1. Résections sub-lobaire
2. Radiothérapie adjuvante et RT stéréotaxique
3. Radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie
4. Immunothérapie ou chimio-immunothérapie néo-adjuvante
5. Immunothérapie adjuvante
6. Chimio-Radiothérapie+ Immunothérapie des stades III (CT-RT séquentielle)
7. Thérapeutiques ciblées (néo) adjuvantes en cas de mutation addictive

Radiothérapie adjuvante: LUNG-ART



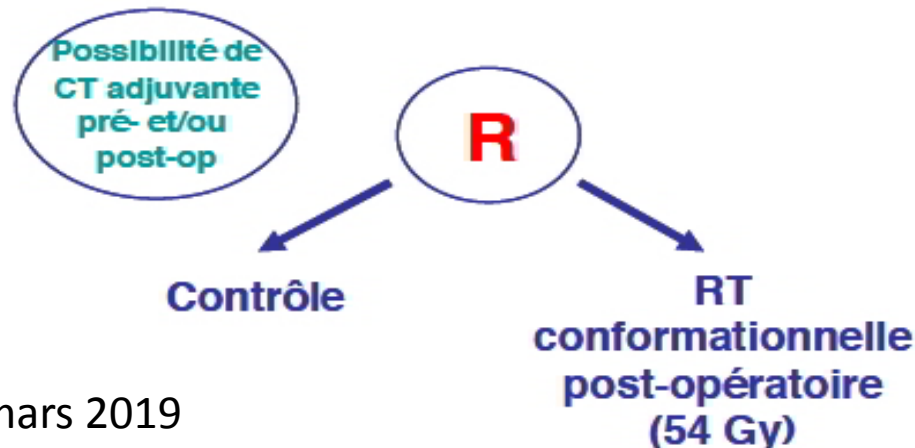
NCT00410683

Lung ART IFCT0503
Essai Adjuvant de Radiothérapie Thoracique (ART) conformationnelle postopératoire après exérèse complète dans les cancers bronchiques non à petites cellules avec envahissement ganglionnaire médiastinal N2

Avis favorable CPP=22/06/2006
Autorisation AFSSAPS= 08/08/2005
1^{er} patient inclus: 02/02/2007
Fin des inclusions: 2018

Investigateur Coordinateur :
Phase III multicentrique

**Chirurgie complète avec atteinte N2
prouvée en histo ou cyto**



Nice St-Paul de Vence 27-29 mars 2019

Radiothérapie adjuvante: LUNG-ART

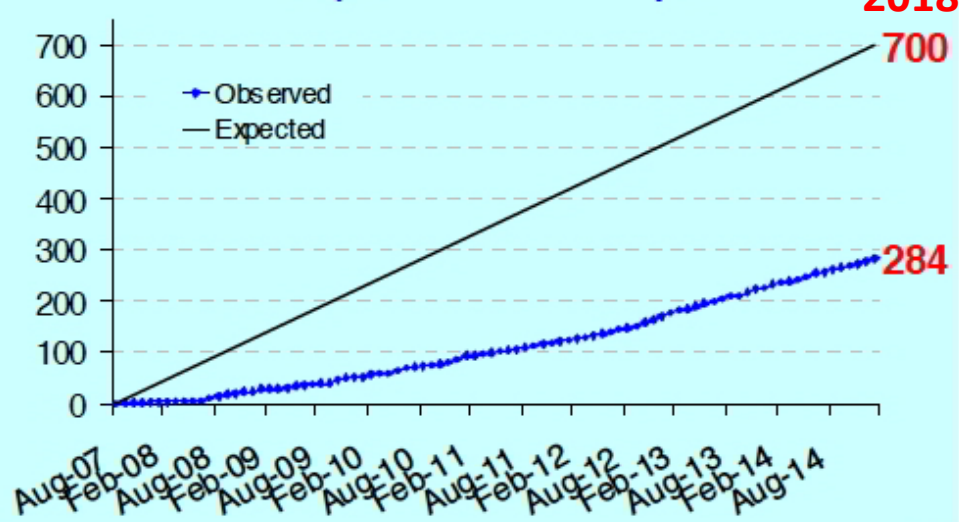
IFCT0503

Objectif principal: Survie sans progresssion

Objectifs secondaires :toxicité, control local, profil récidives, OS

Inclusions

Lung ART : Inclusion on January 1st, 2015 (observed and expected)



Inclusion up to January 1 st 2015				
Year	EORTC	FRANCE	UK	Total
2007		3		3
2008		25		25
2009		24		24
2010		41		41
2011		32		32
2012		49	4	53
2013	1	51	3	55
2014	4	40	7	51
Total	5	265	14	284
commitment for 2014+	30	60	25	115

Analyse DFS: 2021 pour la PFS

Analyse OS: 2023 pour l'OS ?

Radiothérapie stéréotaxique vs. Chirurgie

JOLT-Ca Sublobar resection (SR) versus Stereo Ablative Radiotherapy (SABRT) for lung cancer in high risk operable stage I NSCLC (STABLE-MATES) (n=272) phase III

Primary Endpoint Overall Survival at 3 years

Secondaty: PFS at 5 years

Sponsor: University of Texas Southwestern Medical Center (UTSW)

Début juillet 2015- Fin des inclusions= dec. 2020

Analyse finale= 2024

PI: **Robert Timmermann**

40 centers

ClinicalTrials.gov NCT02468024

PS: 0 à 2

SAbR= 54 Gys en 3 fractions

$T \leq 4\text{cm}$

All possible mediastinal N2>1 cm at CT /PET-CT must be confirmed (mediastinoscopy, EBUS/EUS, VATS)

Functions tests (spirometry; DLCO)

Sublobar resection possible at the location of the tumor

Peripheral tumor: as not touching any surface within 2cm of therproximal bronchial tree

Radiothérapie stéréotaxique vs. Chirurgie

SBRT vs Surgery in High Risk patients with T1/T2 N0 early lung cancer (n=400)

Primary Endpoint: prospective creation of a risk model for treatment selection based on comorbidity and QoL scoring

Secondary: DFS at 5 years

Sponsor: Washington University School of Medicine

Début sept 2015- Fin des inclusions= juin 2019

Analyse finale= 2022

PI: **Cliff Robinson**

ClinicalTrials.gov NCT02562027

Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage up to IA2 (T1a or T1b) with NO NSCLC (RAXSIA) (n=160) phase II non-randomized (crossover assignment)

Primary Endpoint: DFS à 5 ans

Sponsor: Centre de recherche de l'Institut universitaire de pneumologie du Québec

Début janv 2018- Fin des inclusions= fev 2025

Analyse finale= 2028

PI: Paula A Ugalde Figueroa

ClinicalTrials.gov NCT03431415

Radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie: stades I

Atezolizumab and stereotactic body radiation therapy in treating patients with Non-small cell lung cancer : Phase I

Open **phase 1** of Atezolizumab with SBRT in **non operable stage I** patients $\geq 2\text{cm}$ (**n=33**):

Atezolizumab D1 q3weeks for 6 courses, then SBRT 4-5 fractions (50Gys) at D3 of Atezo course 3

Sponsor: **Genentech-Roche**

Primary Endpoint= DFS

Début Fev. 2016- Fin des inclusions= Sept 2019

Analyse finale= 2021

PI: Karen Kelly, UC Davis

ClinicalTrials.gov NCT02599454

SBRT with Immunotherapy in early stage NSCLC : tolerability and lung Effects (STILE).

Single arm **phase II** open label study of Nivolumab following the final fraction of SBRT (within 24h) then q2weeks for 1 year (**n=31**)

Sponsor: **Royal Marsden Hospital**

Primary Endpoint= AE (safety) Secondary : number of Nivo courses, RFS

Début janv. 2018- Fin des inclusions: juin 2021

Analyse finale= janv 2022

PI: Merina Ahmed

ClinicalTrials.gov NCT03383302

Radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie: stades I

PACIFIC-4: randomized multi-centre phase 3 trial, double-blind of Durvalumab (1500 mg) q4w, 24 months, vs. Placebo, in inoperable stage I-II (T1 to T3N0) NSCLC after SBRT (n=630)

Primary Endpoint= PFS by BICR, Secondary: OS

PI: ?

Sponsor: Astra-Zeneca

ClinicalTrials.gov NCT03833154

Not recruiting yet

MK 3475-867: phase 3 of SBRT+/-Pembrolizumab versus placebo (double-blind) for participants with medically inoperable stage I-IIA NSCLC (n=600)

PS= 0-2; Pembro 200 mg q3w x 17 cycles (1year) + SBRT or placebo (1year) +SBRT

SBRT: 4x12 Gy for central tumors and peripheral tumors with broad chest wall contact or 3x 15Gy for peripheral tumor without broad chest wall contact

Primary Endpoint= PFS by BICR, Secondary: Safety, OS up to 84 months

PI: ?

Sponsor: MSD

ClinicalTrials.gov NCT03833154

Not recruiting yet

SOMMAIRE

1. Résections sub-lobaire
2. Radiothérapie adjuvante et RTstéréotaxique
3. Radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie
4. Immunothérapie ou chimio-immunothérapie néo-adjuvante
5. Immunothérapie adjuvante
6. Chimio-Radiothérapie+ Immunothérapie des stades III (CT-RT séquentielle)
7. Thérapeutiques ciblées (néo) adjuvantes en cas de mutation addictive

Anti PD-1 et PD-L1 néoadjuvants

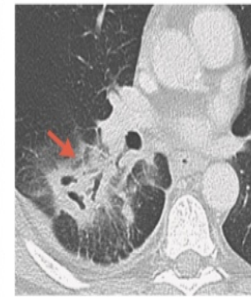
Forde PM *N Engl J Med* 2018; 379 : e14

Characteristic	All Patients (N=21)	Patients with Major Pathological Response (N=9)	Patients without Major Pathological Response (N=11) [†]
Age at enrollment — yr			
Mean ±SD	66.9±8.3	67.7±8.3	65.8±8.5
Median (range)	67 (55–84)	66 (57–79)	67 (55–84)
Sex — no. (%)			
Female	11 (52)	6 (67)	4 (36)
Male	10 (48)	3 (33)	7 (64)
Histologic diagnosis — no. (%)			
Adenocarcinoma	13 (62)	6 (67)	6 (55)
Squamous-cell carcinoma	6 (29)	2 (22)	4 (36)
Other [‡]	2 (10)	1 (11)	1 (9)
Clinical disease stage — no. (%)§			
I	4 (19)	2 (22)	2 (18)
II	10 (48)	5 (56)	5 (45)
IIIA	7 (33)	2 (22)	4 (36)
Smoking status — no. (%)			
Never	3 (14)	1 (11)	2 (18)
Former or current	18 (86)	8 (89)	9 (82)

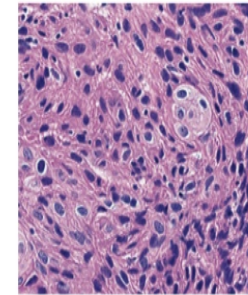
A Patient 1



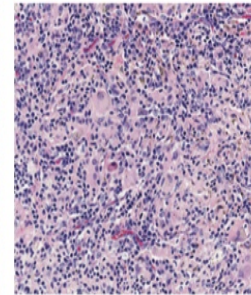
Pretreatment Imaging



Week 4 (before surgery)

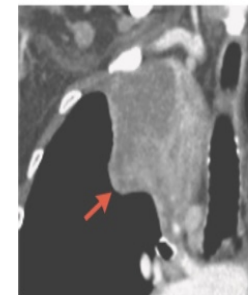


Pretreatment Tumor Biopsy

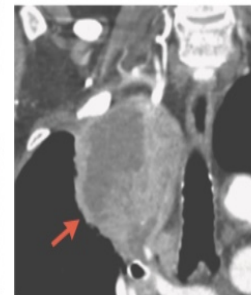


Resection Specimen

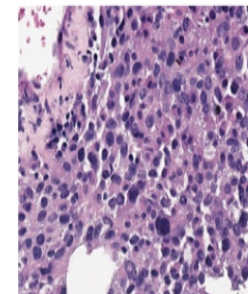
B Patient 5



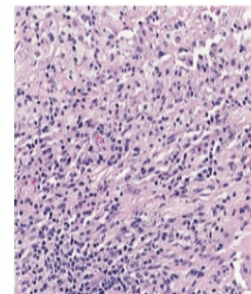
Pretreatment Imaging



Week 4 (before surgery)

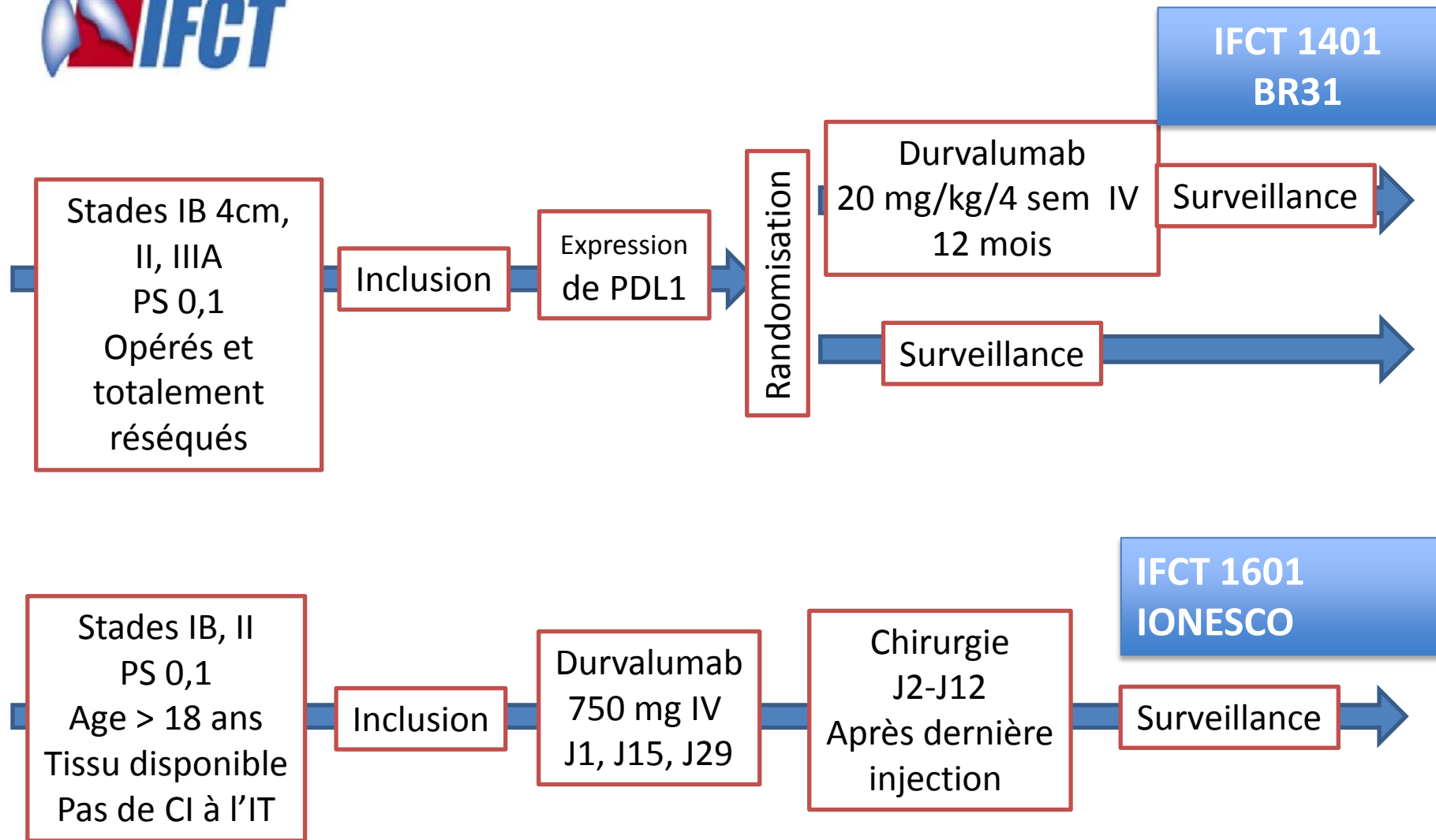


Pretreatment Tumor Biopsy



Resection Specimen

Anti PD-1 et PD-L1 : les essais de l'IFCT



Immune Neoadjuvant Therapy in Early Stage Non-Small Cell Carcinoma

- CBNPC
- Stade IB $\geq$ 4 cm ou II
- Résection chirurgicale planifiée (lobectomie ou pneumonectomie)
- ECOG PS 0 ou 1
- 18 < Age < 70 ans
- Tissu pré-thérapeutique
- Plasma pré-thérapeutique

81 patients

Anticorps monoclonal anti-PD-L1
Durvalumab (MEDI4736)
3 perfusions
10 mg/kg IV J1, J15, J29

Pièce d'exérèse
Plasma

Résection chirurgicale
2 jours à 2 semaines
après dernière perfusion

Statistiques

Procédure de Fleming en 2 étapes
Résection complète : P0=85%, P1=95%
Puissance = 90%, Risque α = 5%

Durée d'inclusion: 12 mois (20 centres)

Immune **NE**oajuvant therapy in early **S**tage Non Small Cell **C**arcin**O**ma

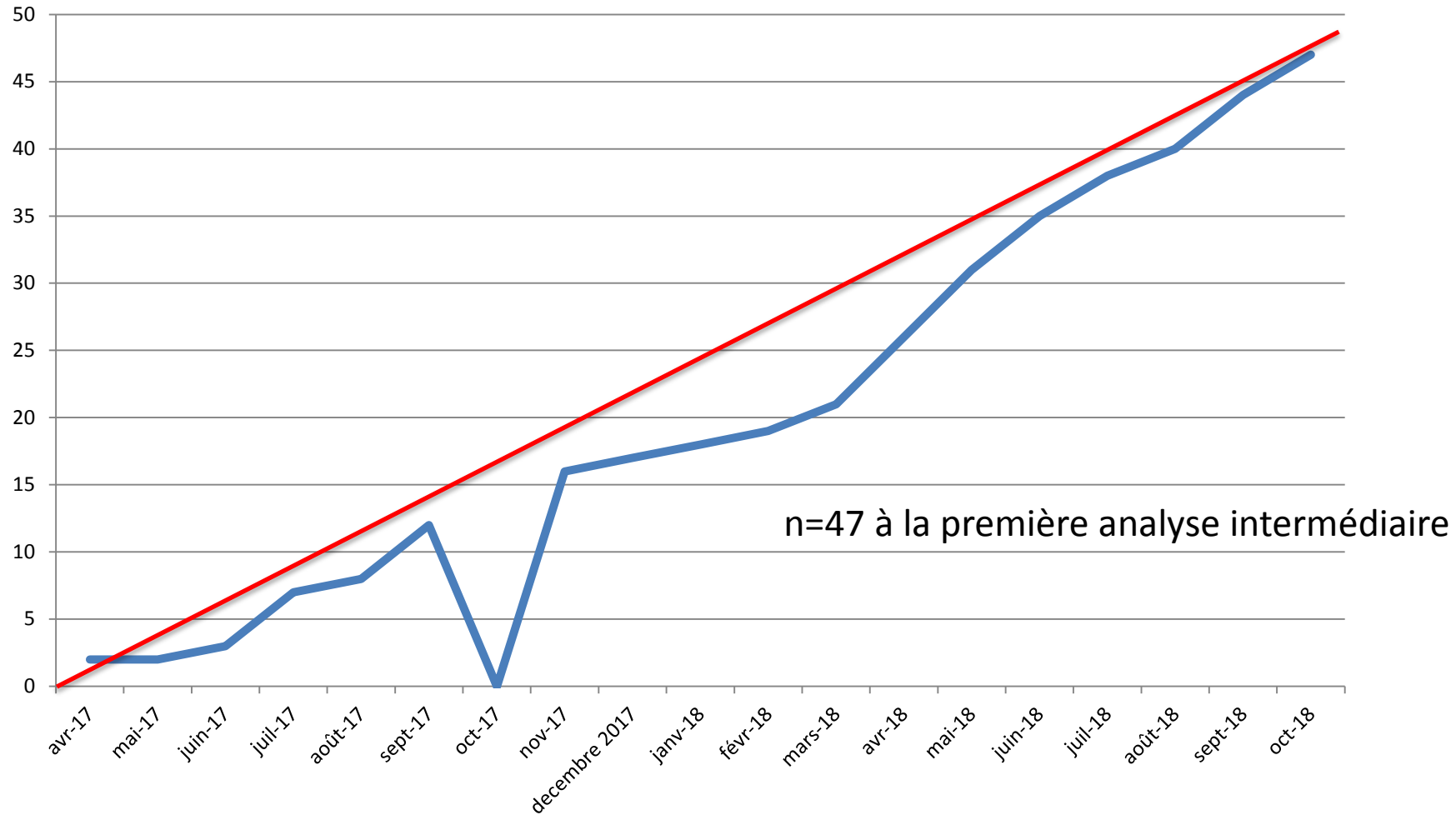
PI: Pr. Marie Wislez

- 79 patients devront être inclus
- Un taux de résection complète (faisabilité théorique) $\leq 85\%$ a été considérée comme inacceptable

Une procédure en deux étapes de Fleming sera utilisée
P0 = 85%, P1 = 95% avec une puissance de 90% et un
risque α de 5%.

Avis favorable CPP: 07/09/2016
Autorisation ANSM: 10/09/2016
1^{er} centre ouvert: 07/01/2019
1^{er} patient inclus: 24/4/2017

IONESCO : courbe d'inclusions



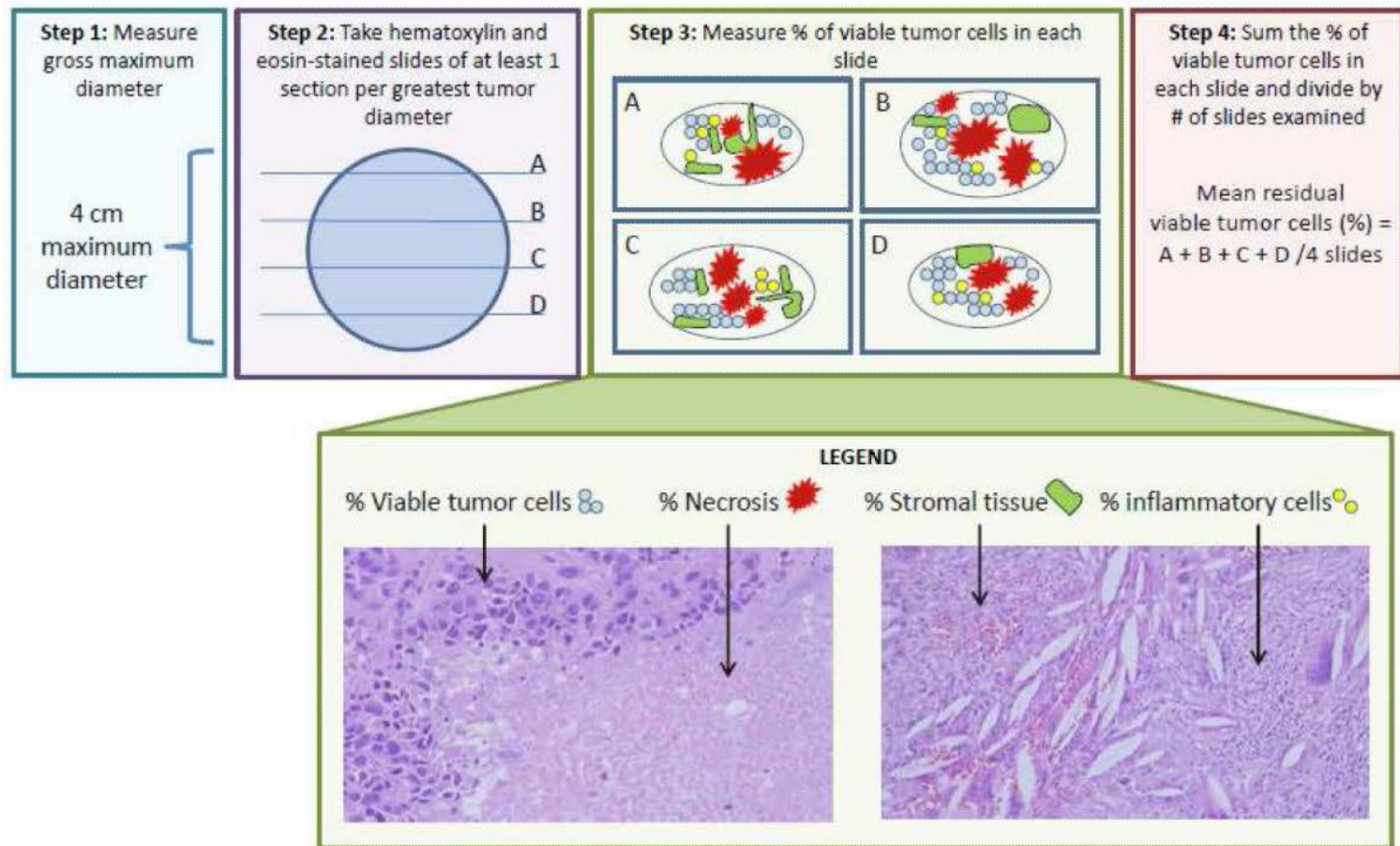
PI: Pr. Marie Wislez

Immune **NE**oajuvant therapy in early **S**tage Non Small Cell **C**arcin**O**ma

Réponse histologique majeure après traitement néo-adjuvant et risque de décès

Percentage of residual viable tumor following neo-adjuvant chemotherapy	Hazard Ratio for death
1-10%	1.00
11-30%	2.51 (95% CI 0.91-6.96)
31-50%	3.39 (95% CI 1.40-8.22)
51-70%	4.57 (95% CI 1.98-10.52)
71-100%	4.78 (95% CI 2.06-11.11)

Immune **NE**oajuvant therapy in early **S**tage Non Small Cell **C**arcin**O**ma



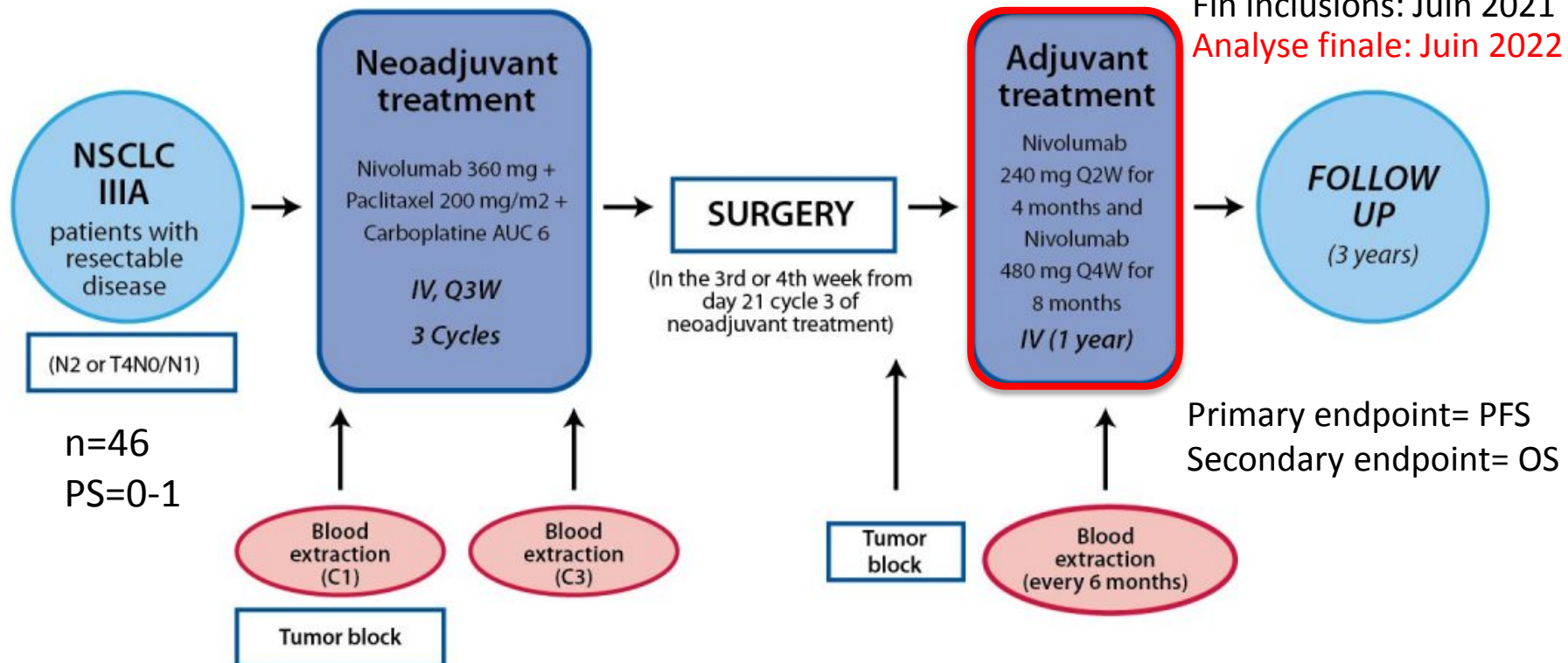
NADIM phase 2 trial (CA-209-547): Nivo+ chimio néo-adjuvant

Sponsor: Spanish Lung Cancer Group (GECP) NCT03081689

Début: Avril 2017

Fin inclusions: Juin 2021

Analyse finale: Juin 2022



Pathologic response

	N	%
Major Response	24	80 %
Complete Response	18	60 %
Less < 90%	6	20 %
Total	30	100 %

ORR= 70% (21 pts/30)

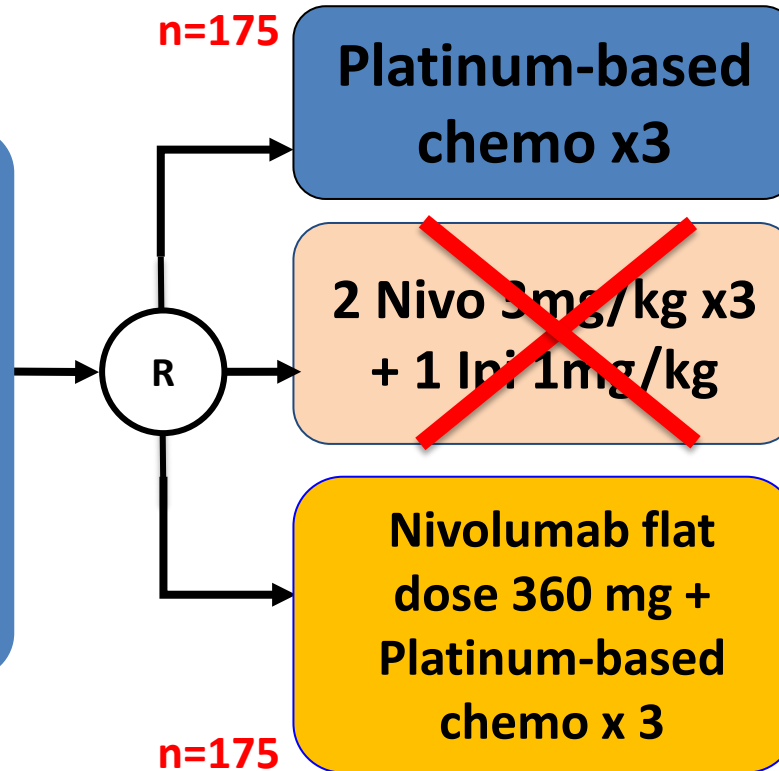
CR= 3/30 (10%)
PR= 18/30 (60%)
SD= 9/30 (30%)

CheckMate-0816

N=350

- NSCLC
- Stage IB > 4cm ,II IIIa N2
- ECOG PS 0 or 1
- 18 years <Age < 70 years
- pre-therapeutic tissue required
- EGFR & ALK wt
- PD-L1 all-comers

Stratification: PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$)
Stage: IB/II vs. IIIA
Gender



Surgery
within 6 weeks
Post tx

Pem-cis (Non-SCC)
or
Paclitaxel-carbo
Gem-cis (SCC)

- **Event-Free Survival = EFS** (BICR) co-primary endpoint: **HR= 0.65** (61.5 vs. 40 months)
- **% pathologic complete response** co-primary endpoint
- Secondary endpoints: **% Major pathologic response**, OS, Time to death or distant mets
- Exploratory: clinical response rate (cRR) by BICR,
pCR, MPR, cRR, EFS according to PDL1 $\geq 1\%$ vs. PDL1 $< 1\%$
feasability of surgery, rate of complications within 90 days of surgery, Safety
EQ5D QoL-3L
Tissue and blood TMB, tissue and blood gene signatures

- **BMS CA209-816 « Check-Mate 816 »**
(NCT:02998528)
 - Randomized **Phase 3**: n=350 pts.
 - Event-Free survival up to 69 months, Pathological CR
 - Sponsor: BMS
 - Début: janv 2017- fin inclusions: Avril 2020
 - **Analyse finale: 2026/2028**

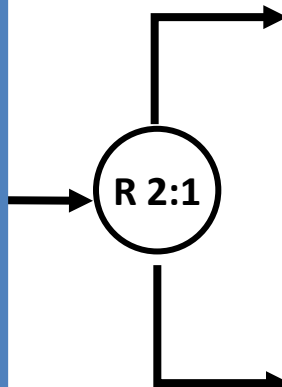
IFCT 1401 BR-31: sponsor CCTG/IFCT en France

A phase III randomized trial of the anti-PD-L1 monoclonal antibody, versus observation in completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC)

PI: Glen Goss, Virginie Westeel

- NSCLC
- Stage **IB > 4cm**, II IIIa
- R0 surgically resection (lobectomy or pneumonectomy) within 10 w before randomization
- **after Adj. Chemo or not**
- ECOG PS 0 or 1
- 18 years < Age < 70 years
- pre-therapeutic tissue required
- Tout PDL1- Après 600 pts que PDL1+

n=366



n=733

Placebo
IV monthly

Surgical
Tissue banking

Ac anti-PLD1: Durvalumab
(Astra-Zeneca)
10 mg/kg IV monthly
1 year

Phase 3: Co-Primary Endpoint: Relapse-Free-Survival in PDL1+ 49% to 61% (+12%) Power= 90%, two-sided alpha=5%

HR= 0.7 in all patients, **HR=0.6 in PLD1+ patients**

Co-primary Endpoint: RFS in all patients ($\alpha=0.0294$)

Length of inclusions= 3 years; length of study= 5 years

Secondary Endpoint: OS, prognostic value of PLD1 IHC, long term tox

Stratification:

- Pre-Tt PLD1 IHC
(inclusion 50% de PLD1+) $\geq 25\%$ vs. $<24\%$ vs. negative
- Stage
- center
- adj. CDDP-based chemo
($>300 \text{ mg/m}^2$ CDDP vs. $<300 \text{ mg/m}^2$)

Début: oct 2014

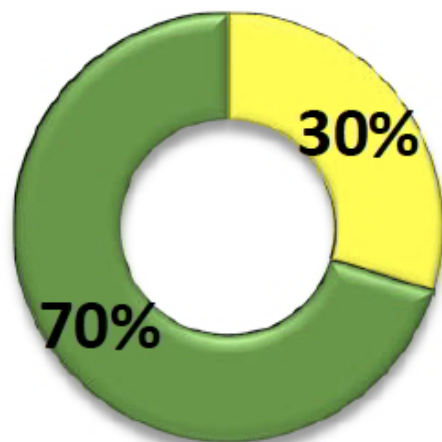
fin des inclusions: 2020

Analyse finale: 2024

A Phase III Prospective Double Blind Placebo Controlled Randomized Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer

ACCRUAL

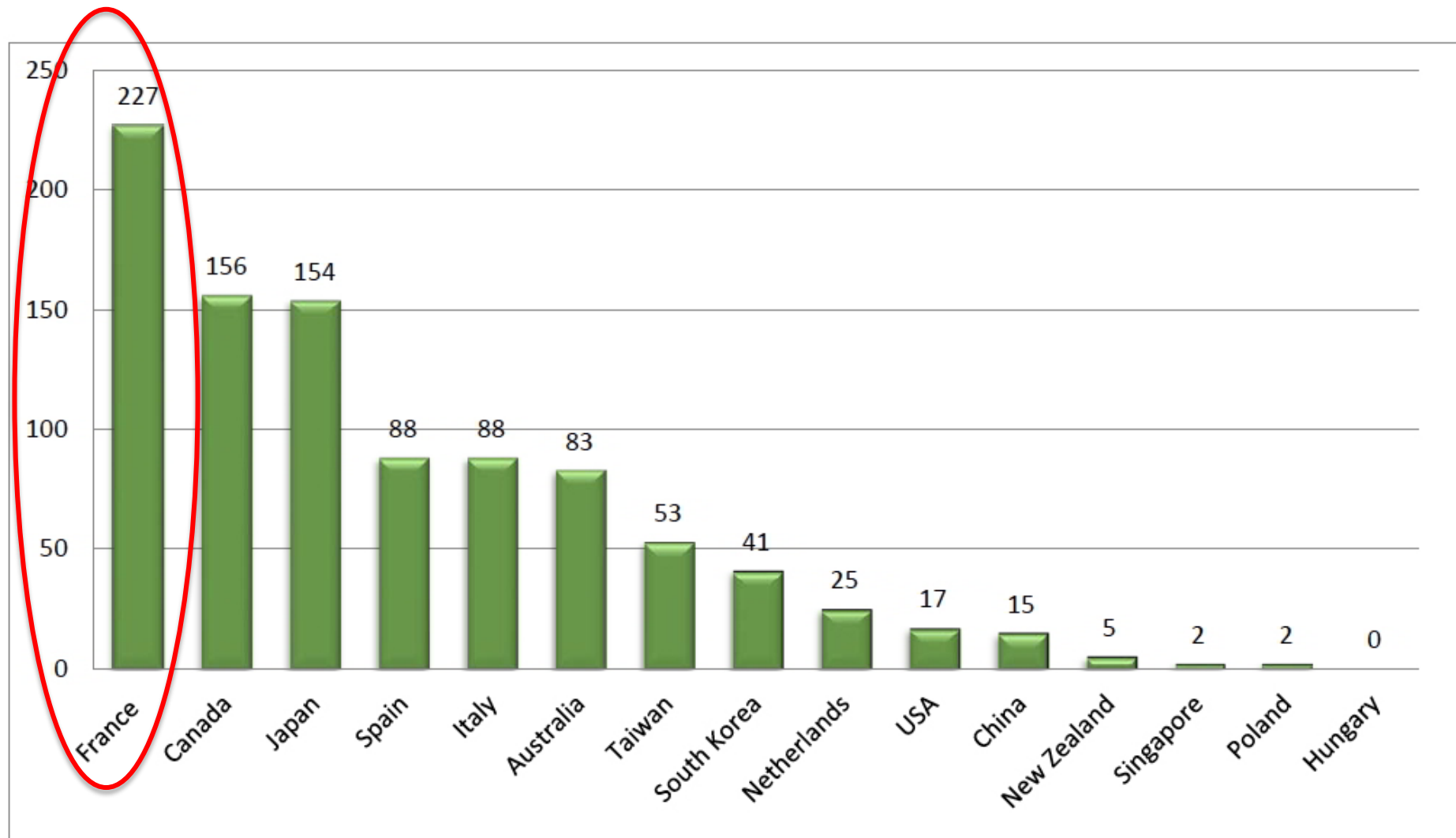
(as of 30-NOV-2018)



Current Accrual: 956/1360

70% of total accrual has been met

ACCRUAL BY COUNTRY



Autres essais adjuvants

- **PEARLS (MSD):** Phase 3 pembrolizumab vs. Placebo

NCT02504372

Stades IB-IIIA réséqués R0 +/- Chimio adjuvante si indiquée

(quelque soit le PD-L1) n= 1080

Primary endpoint: DFS

Début= nov 2015 fin inclusions: août 2021 analyse finale= 2024

Opérateurs: ETOP, EORTC

- **CANOPY-A (Novartis):** Phase 3 Canakinumab (anti-IL1 β) vs. Placebo

NCT03447769

Stades II-IIIA-IIIB (T>5cm N2) réséqués R0,
+/- Chimio adjuvante si indiquée

Primary endpoint: DFS n=1500

Début: mars 2018 fin inclusions: août 2021 analyse finale=2025

Chimio-Radiothérapie+ Immunothérapie des stades III

PACIFIC-6: phase 2 open-label multi-centre: safety of a fixed dose of Durvalumab (1500 mg) q4w, in inoperable stage III NSCLC (PS 0-2), in DCR after sequential platinum-based chemo-RT (n=150 patients)

2 cohorts: 120 PS=0-1 30 PS=2

Primary Endpoint= Safety Secondary: mPFS, 12-Mo PFS, 12 mo-OS, 24-mo OS

PI: ??

Debut: dec 2018 fin des inclusions: dec 2020 analyse finale: dec 2022

Sponsor: Astra-Zeneca

ClinicalTrials.gov NCT03693300

Not recruiting yet

PACIFIC-2: Study of Durvalumab given with chemoradiation therapy (SoC) in patients with unresectable NSCLC : randomized phase 3 double-blind, placebo-controlled multi-centre: (n=300 patients, PS=0-1)

SoC= cisplatin-etoposide, carbo-paclitaxel, pemetrexed-cisplatin/carbo

Primary Endpoint= PFS up to 4 years Secondary: OS

Debut: march 2018 fin des inclusions: sept 2020 analyse finale: août 2022

Sponsor: Astra-Zeneca

ClinicalTrials.gov NCT03519971

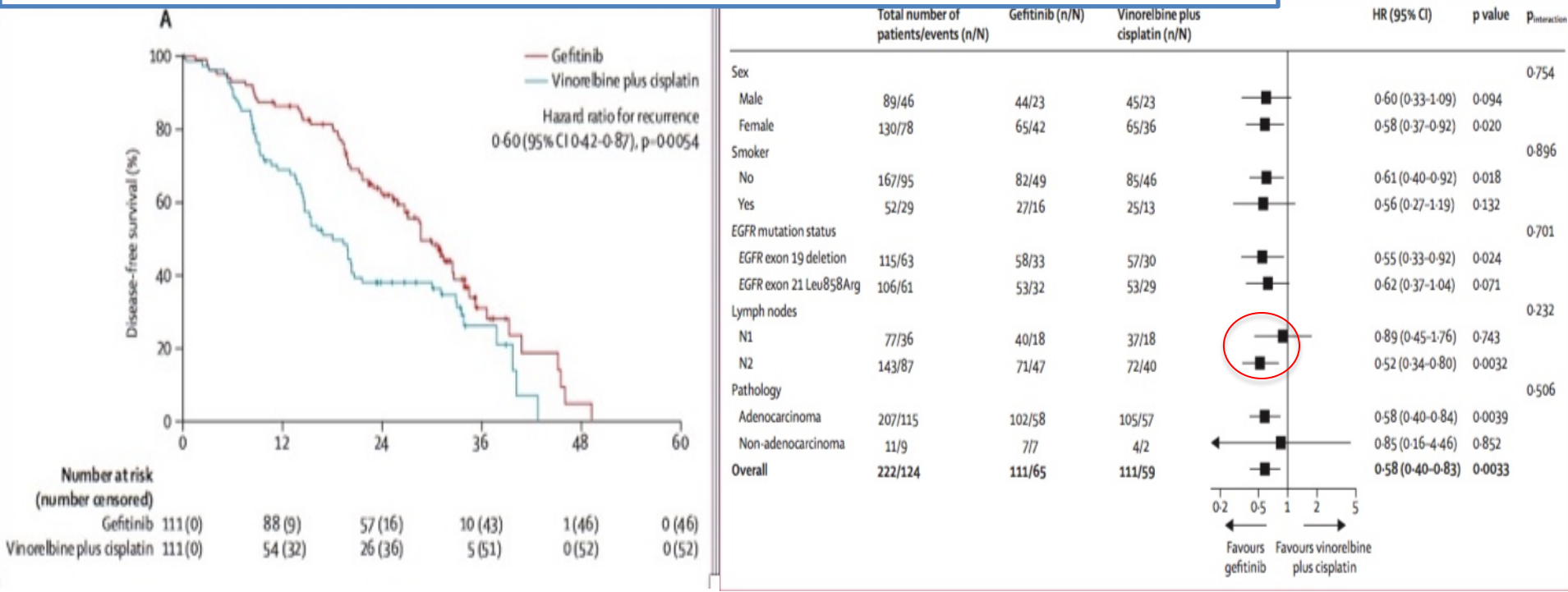
SOMMAIRE

1. Résections sub-lobaire
2. Radiothérapie adjuvante et RT stéréotaxique
3. Radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie
4. Immunothérapie ou chimio-immunothérapie néo-adjuvante
5. Immunothérapie adjuvante
6. Chimio-Radiothérapie+ Immunothérapie des stades III (CT-RT séquentielle)
7. Thérapeutiques ciblées (néo) adjuvantes en cas de mutation addictive

Traitement adjuvant par TKI de l'EGFR

2- Malades sélectionnés sur la mutation EGFR (1)

Phase III Randomisée ADJUVANT/CTONG110 Stades pN1 ou pN2, R0 (n=222)



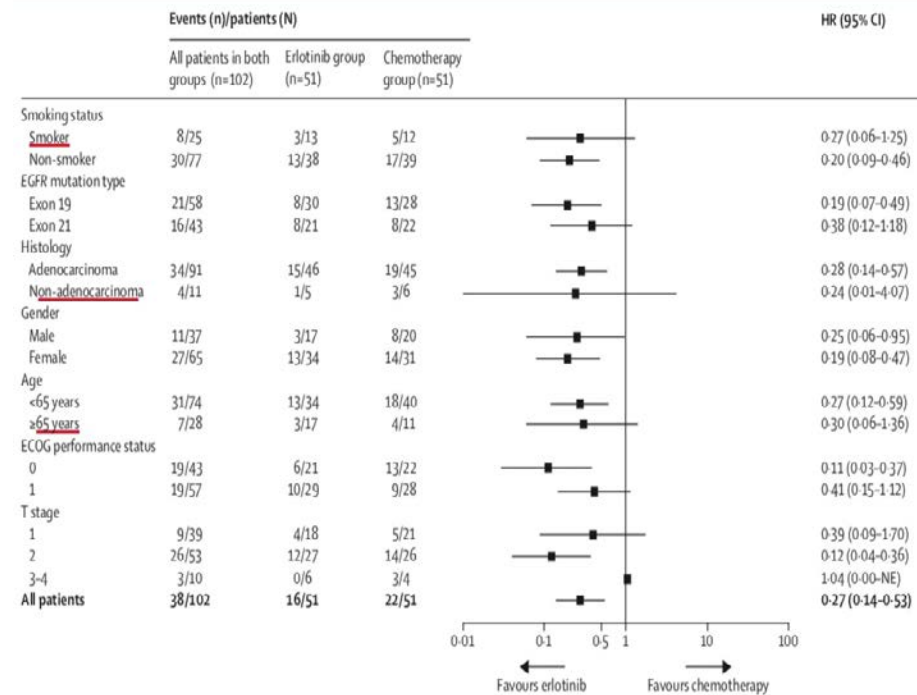
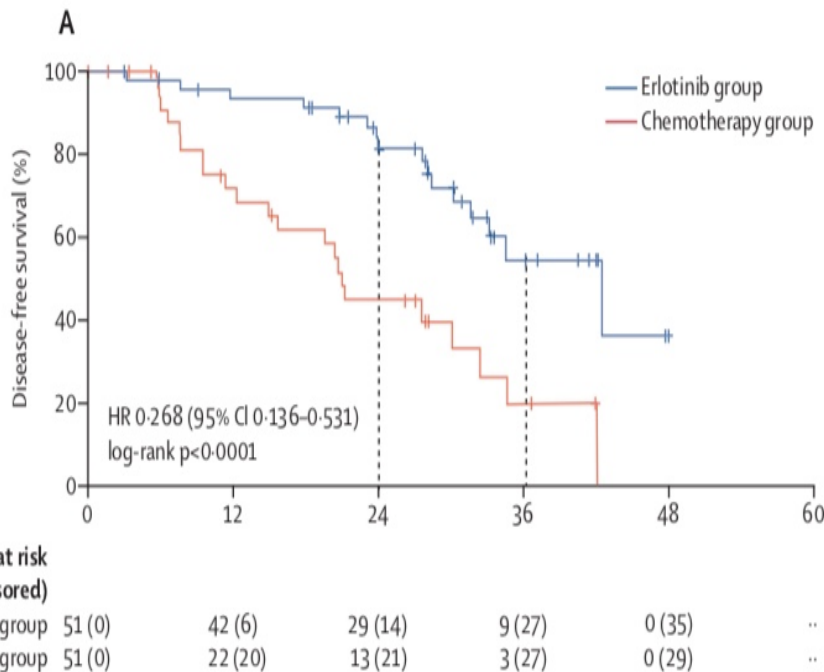
Zhong WZ et al Lancet Oncol 2018; 19 : 139-148

Nice St-Paul de Vence 27-29 mars 2019

Traitement adjuvant par TKI de l'EGFR

2- Malades sélectionnés sur la mutation EGFR (2)

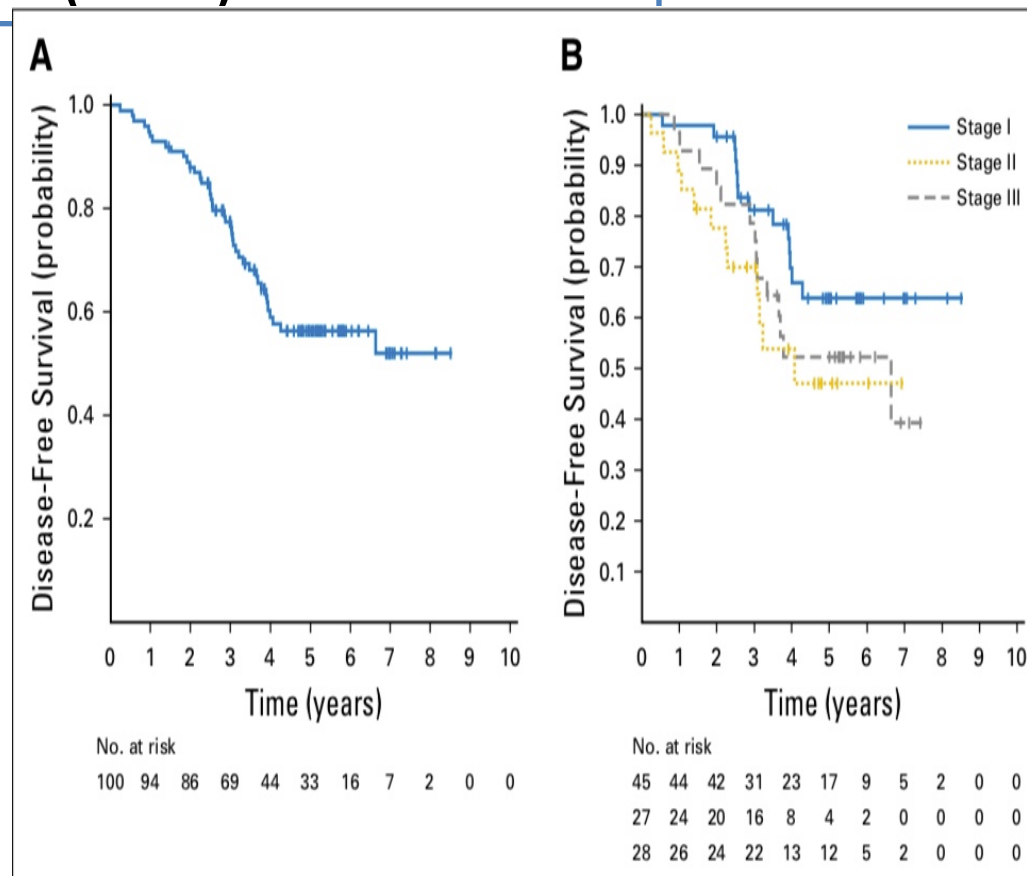
Phase III Randomisée EVAN : Stades IIAN2, R0 (n=102)



Traitement adjuvant par TKI de l'EGFR

2- Malades sélectionnés sur la mutation EGFR (3)

Phase II ouverte SELECT : Stades IA-IIIA, R0
(n=100)



Aduvant Lung Cancer enrichment Marker Identification and Sequencing Trials

ALCHEMIST



« Phase 3 » mais en fait 1 étude non-randomisée, et 3 randomisées, d'ouverture séquentielle, financés par le NCI avec promoteurs différents

ALCHEMIST trial (A151216): screening part (faisabilité du screening moléculaire systématique, suivi 5 ans, patients dirigés vers l'un des 3 essais ALCHEMIST): tissue+ blood (lymphocytes)
PI: Pasi A. Jänne & Geoff Oxnard for ALLIANCE (NCT02194738) **n=8300**

ALCHEMIST (A081105) : EGFR activating mutation: Erlotinib blinded to patients

ALCHEMIST (E4512): ALK rearrangement: Crizotinib blinded to patients

ALCHEMIST (E5142): Adjuvant immunotherapy= ANVIL : Nivolumab

Pour être inclus doivent avoir accepté de participer à la partie screening moléculaire

Non-Squamous NSCLC/ Squamous also for ANVIL

Stades IB $\geq$ 4cm -IIIA, completely resected (R0)

8300 patients /1412 centres

Coordination: ALLIANCE = ECOG-ACRIN +NRG Oncology + SWOG

Début des inclusions: Août 2014

Fin des inclusions: Sept 2021

Final analysis: 2025 ?

Aduvant Lung Cancer enrichment Marker Identification and Sequencing Trials

ALCHEMIST A081105

ALCHEMIST (A081105) : EGFR activating mutation: Erlotinib (Astellas)

Non-épi, Stades IB-IIIA, completely resected (R0)

Après chimio adjuvante si indiquée

410-30 patients

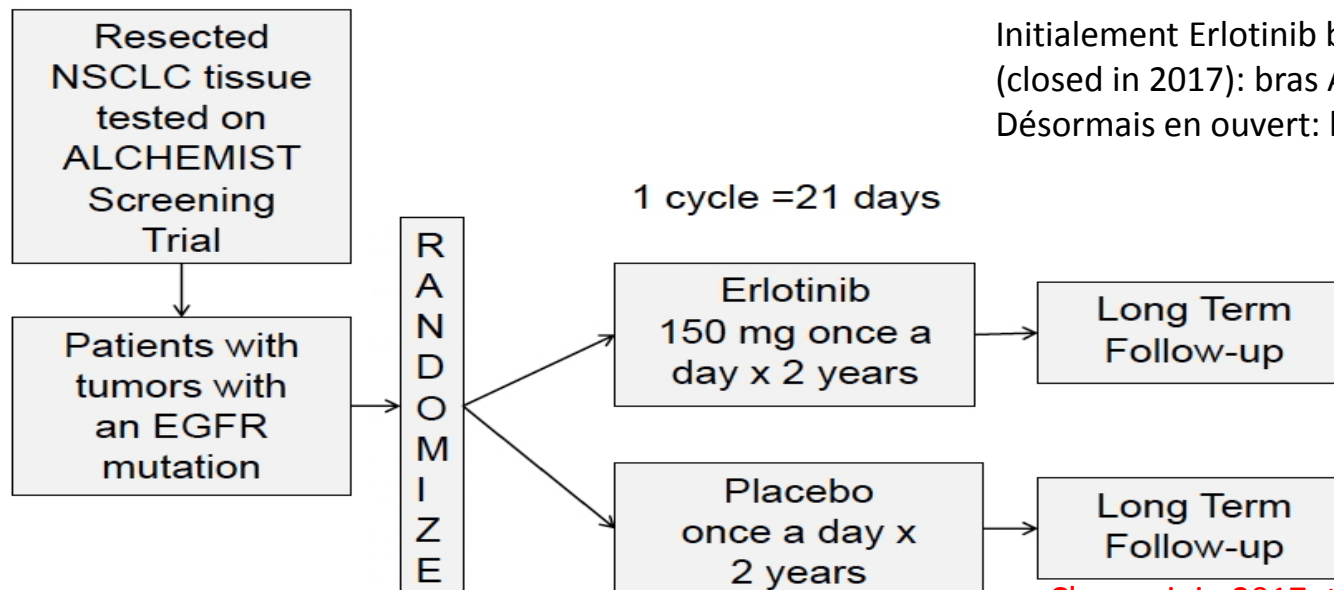
Sponsor: Alliance NCT02193282

PI: Ramaswamy Govindan

Début des inclusions: Août 2014

Fin des inclusions: Sept 2021

Final analysis: 2021 ?



Primary endpoint is overall survival

Clos en juin 2017: transformé en bras observationnel / CT tous les 6 mois

Aduvant Lung Cancer enrichment Marker Identification and Sequencing Trials

ALCHEMIST E4512

ALCHEMIST (E4512) : ALK activating rearrangement: Crizotinib (Pfizer)

Non-épi, Stades IB-IIIA, completely resected (R0)

Après chimio adjuvante si indiquée

380 patients

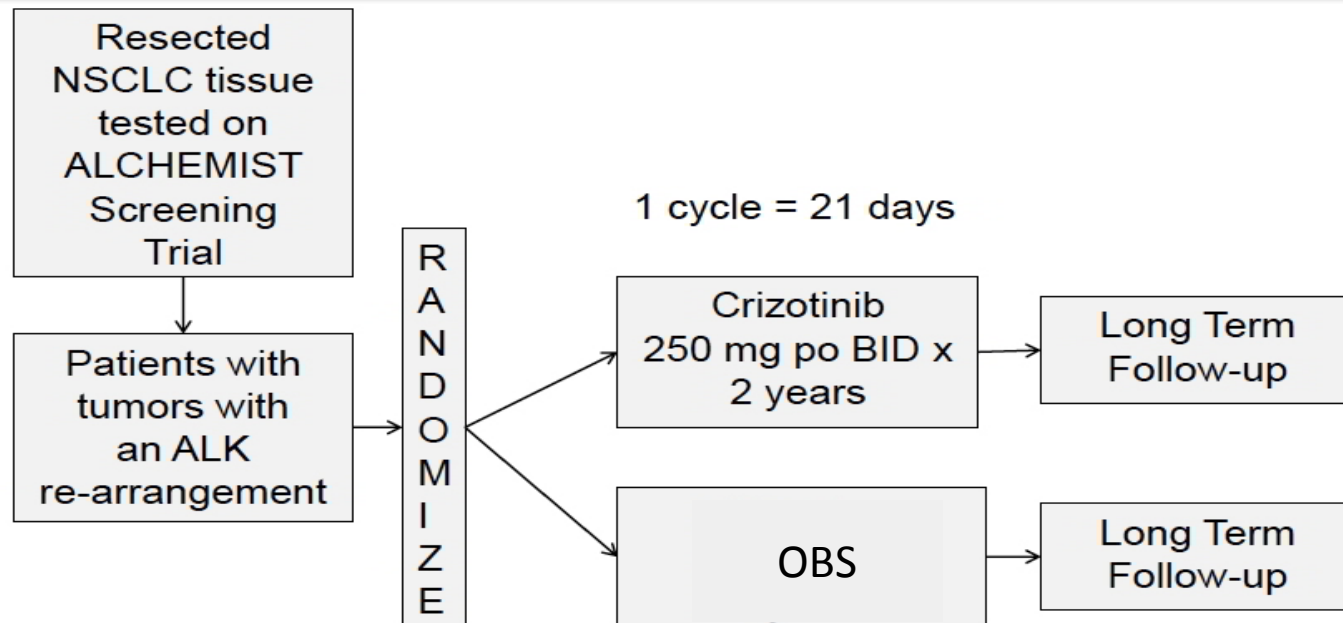
Sponsor: ECOG-ACRIN NCT02201992

PI= David Gerber

Début des inclusions: Août 2015

Fin des inclusions: Sept 2021

Final analysis: 2021 ?



Primary endpoint is overall survival

Nice St-Paul de Vence 27-29 mars 2019

Aduvant Lung Cancer enrichment Marker Identification and Sequencing Trials

ALCHEMIST E5142: Aduvant Nivolumab In resected Lung cancers

ALCHEMIST (E5142) : EGFR- ALK-: Nivolumab flat dose q4weeks, 1 year (BMS)

Non-épi & Epi, Stades IB-IIIa, completely resected (R0)

Après chimio adjuvante si indiquée

903 patients

Primary Endpoint: DFS

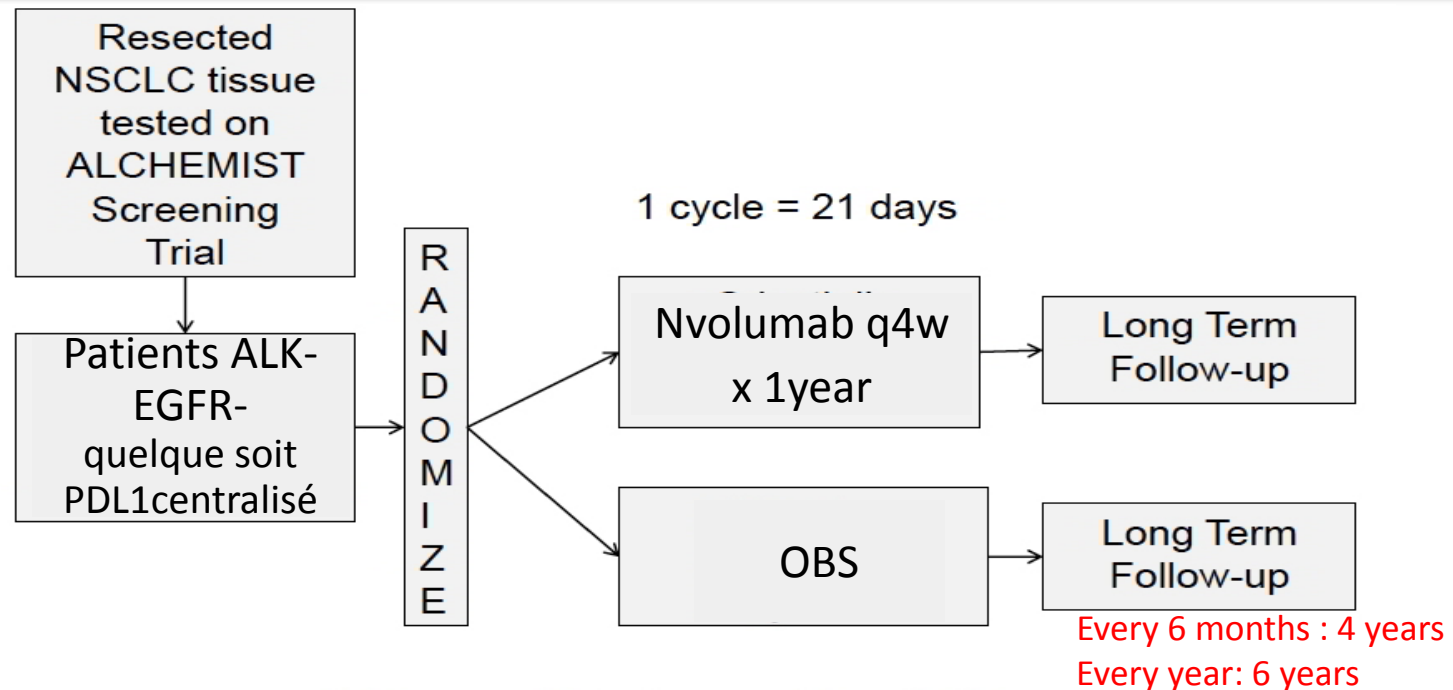
PI: Jamie E Chافت

Sponsor: ECOG-ACRIN

Début des inclusions: Août 2016

Fin des inclusions: Sept 2024

Final analysis: 2027 ?



Primary endpoint is overall survival

Nice St-Paul de Vence 27-29 mars 2019

ADAURA : AZD9291 versus placebo in patients with stage IB-IIIA NSCLC, following complete tumour resection **with or without adjuvant chemotherapy** for patients with activating (del 19, L858R) and T790M EGFR mutation (n=678)

Phase 3 double-blind randomized, placebo-controlled, multi-centre

Date début: oct 2015

Fin inclusions: Fev 2022

Final analysis: ? Up to 66 mo

Primary Endpoint: DFS

Secondary endpoints: DFS rates at 2, 3, years, 5y OS

Sponsor: Astra-Zeneca

PI: Y.L. Wu, R. Herbst & M. Tsuboi

ClinicalTrials.gov. NCT02511106

Not recruiting currently

LAURA : A global study to assess the effects of Osimertinib following chemoradiation in patients with stage III unresectable EGFR mutation-positive (Del 19, L858R) NSCLC (n=200)

Phase 3 randomized double-blind, placebo-controlled. Chemoradiation completed ≤ 6 weeks

Date début: juillet 2018

Fin inclusions: oct 2021

Analyse finale: Juillet 2025

Primary Endpoint: PFS

Secondary endpoint: PFS in EGFR mut/ctDNA patients, time to CNS met, OS

Sponsor: Astra-Zeneca

PI: Suresh Ramalingan, Shun Lu (Shanghai)

ClinicalTrials.gov. NCT03521154

ALINA-BO40336: A study comparing Alectinib **vs. Adjuvant platinum-based chemotherapy** in patients with **ALK positive NSCLC** (n=255)

Phase 3, randomized active-controlled of Alectinib vs. SoC (CDDP/carboplatin, vinorelbine, gemcitabine, Pemetrexed)

Date début: août 2018

Fin inclusions: juin 2023

Analyse finale: août 2026

Primary Endpoint: DFS

Secondary endpoint: OS **up to 8 years**

Sponsor: Hoffmann-La Roche PI: ?

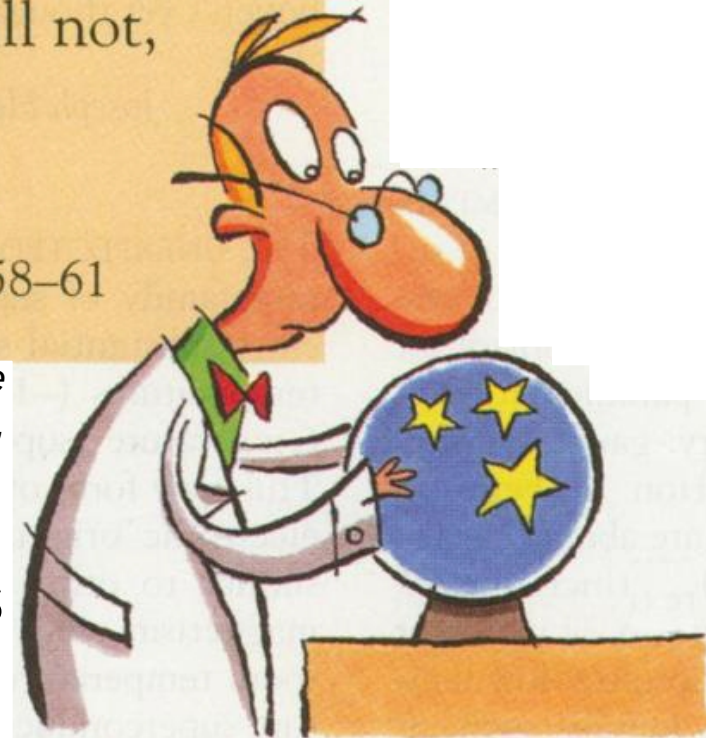
ClinicalTrials.gov. NCT034566076

Medical science is changing...

If you can look into the seeds of time,
And say which grain will grow and which will not,
Speak then to me, who neither beg nor fear
Your favors nor your hate.

Shakespeare, *Macbeth*, 1.3.58–61

*si vos regards peuvent pénétrer dans les germes du temps, et prédire
les semences qui doivent pousser et celles qui avorteront, dites le moi,
moi qui ne sollicite ni ne redoute vos faveurs ou votre haine.*



...Lung cancer treatment paradigms
also !

gerard.zalcman@aphp.fr
www.ifct.fr

Getting the right drug into the right patient

Pharmacogenomics will help explain why drugs work better in some patients than in others. It also presents numerous commercial opportunities

a Current state of drug development research

AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative Consensus Report: Advancing the Use of Biomarkers in Cancer Drug Development

Samir N. Khleif, James H. Doroshow and William N. Hait

Clin Cancer Res 2010;16:3299-3318. Published OnlineFirst May 25, 2010.



To Conclude

