

**POST-ESMO**  
*Actualités en oncologie*

**JEUDI 30 NOVEMBRE 2023**



HOTEL MERCURE CLEMENCEAU- 22 Bd de la Marne- DIJON

# Post ESMO 2023: actualités en oncologie thoracique

Dr Clément Foignot, CH Mâcon

# Plan

- CBNPC
  - Stades précoces
    - Sans addiction oncogénique
    - Avec réarrangement ALK
  - Stades avancés
    - Avec mutation EGFR
    - Avec fusion RET
    - Sans addiction oncogénique
- CBPC

# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase III CM816: NIVO+CT en néoadjuvant

### Critères d'inclusion:

- CBNPC Stade IB-III A (TNM7)
- PS0-1
- Sans addiction (EGFR/ALK)

### Stratification sur:

- Stade (IB+II contre IIIA)
- Sexe
- PDL1 <1 contre ≥1

R  
a  
n  
d  
o  
m

### NIVO 360 mg + CT

Toutes les 3 semaines, 3 cycles

### CT

Toutes les 3 semaines, 3 cycles

### ~~NIVO+IPI~~

~~NIVO 3mg/kg/2semaines (3 cycles)+IPI 1mg/kg (1 cycle)~~

R  
é  
é  
v  
a  
l

Chirurgie  
<6 semaines

CT/RT  
adjuvants  
optionnels

Analyse primaire:  
NIVO+CT vs CT

### CJP

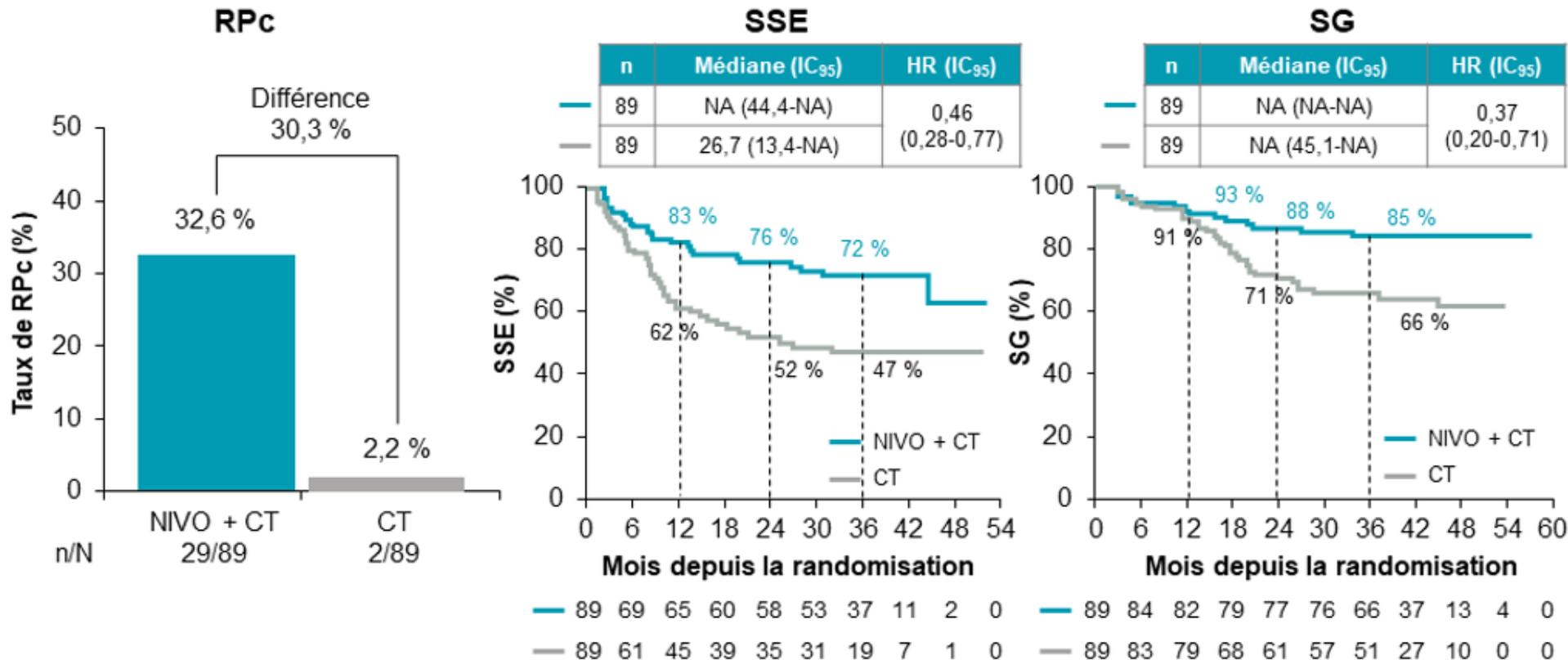
SSE (progression, décès)  
Réponse patho complète

### CJS

Réponse pathologique majeure (>90%)  
Temps jusqu'au décès  
Survie globale

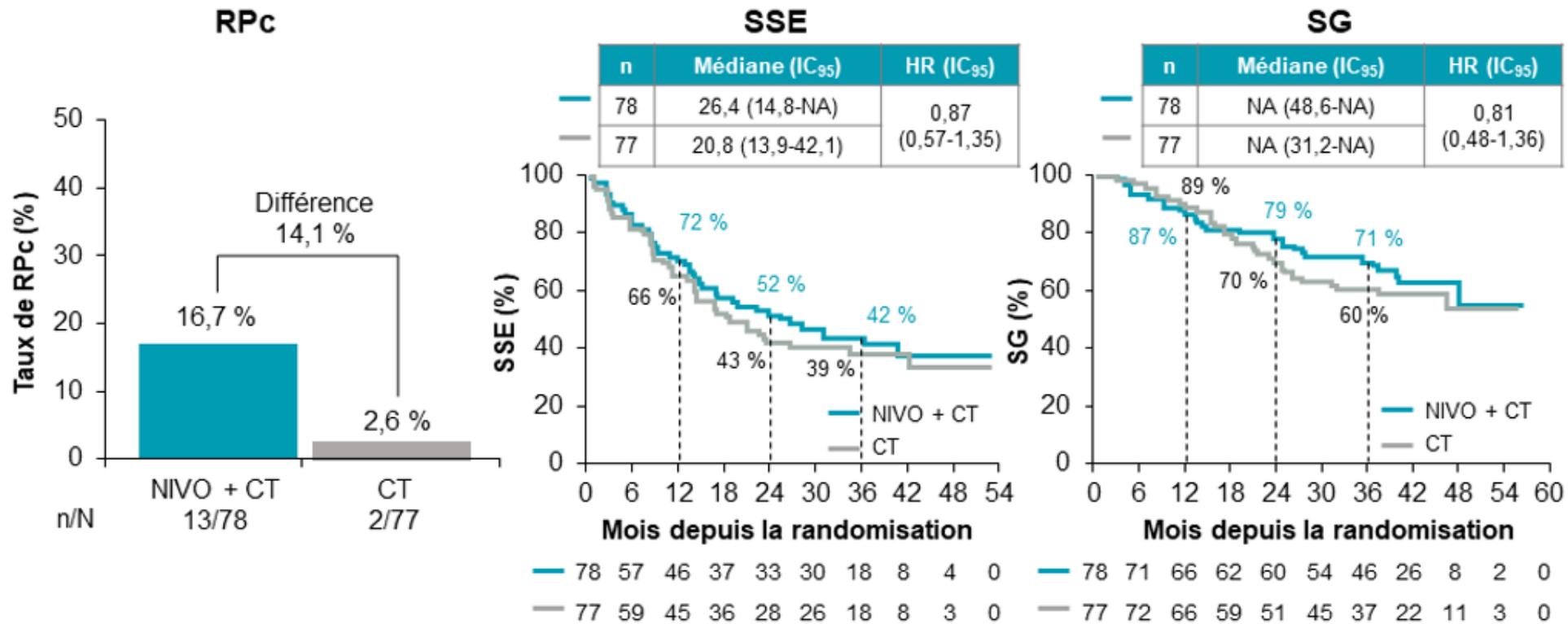
# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase III CM816: NIVO+CT en néoadjuvant  
Résultats PDL1 ≥ 1%



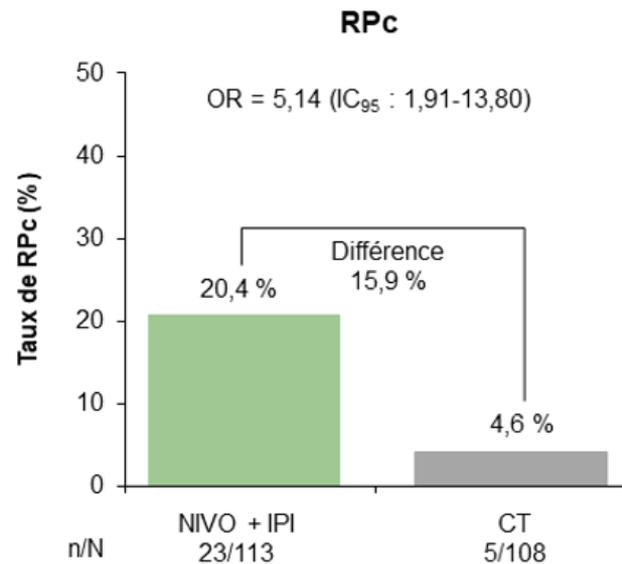
# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase III CM816: NIVO+CT en néoadjuvant  
Résultats PDL1 < 1%



# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase III CM816: NIVO+CT en néoadjuvant  
Analyse exploratoire NIVO+IPI vs CT



# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase III CM816: NIVO+CT en néoadjuvant
  - Amélioration SSE, SG, RPC
    - SS méta à 3 ans 72 vs 47%, SG 85 vs 66% (PDL1 $\geq$ 1%)
  - Bénéfice non significatif si PDL1 < 1 %
  - Pas d'augmentation significative de toxicité
    - Et tous grades 82 vs 89%, grade  $\geq$ 3 33 vs 37%
    - Retard chirurgie 3,4 vs 5,1 %

# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase 3 KN 671: CT+Pembro en néoadjuvant

## Critères d'inclusion:

- CBNPC biopsié avec PDL1 disponible
- Résécable et opérable
- Stade II à IIIB TNM8
- Non prétraité
- PS 0-1

## Stratification sur:

- Stade (II contre III)
- PDL1 < 50% contre ≥ 50
- Histologie (épidermoïde et non épidermoïde)
- Asiatique contre non asiatique

R  
a  
n  
d  
o  
m

**PEMBRO 200mg/3 semaines +  
CT (Cis Gem ou Cis Pem)**

Jusqu'à 4 cycles

**PLACEBO/3 semaines + CT (Cis  
Gem ou Cis Pem)**

Jusqu'à 4 cycles

Chirurgie

**Maintenance  
PEMBRO 13 cycles**

**Maintenance  
PLACEBO 13 cycles**

**CJP**

SSE

SG

**CJS**

Réponse pathologique complète

Réponse pathologique majeure (>90%)

Tolérance

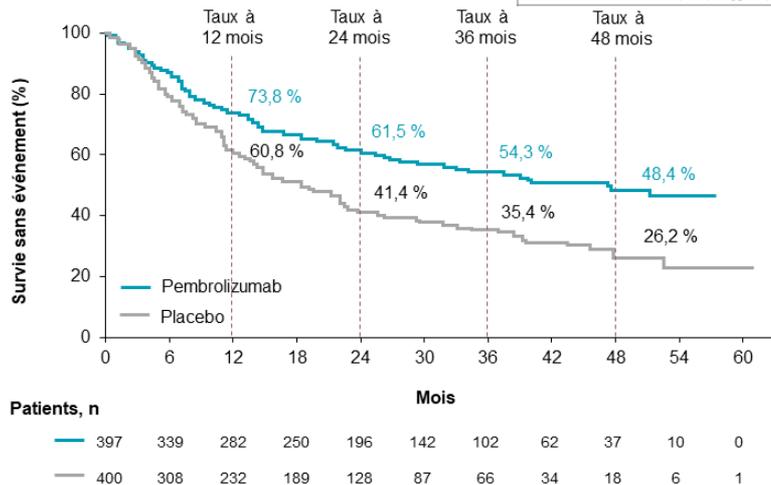
# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase 3 KN 671: CT+Pembro en néoadjuvant

## KEYNOTE-671 : survie sans événement

Suivi médian : 36,6 mois (18,8-62,0)

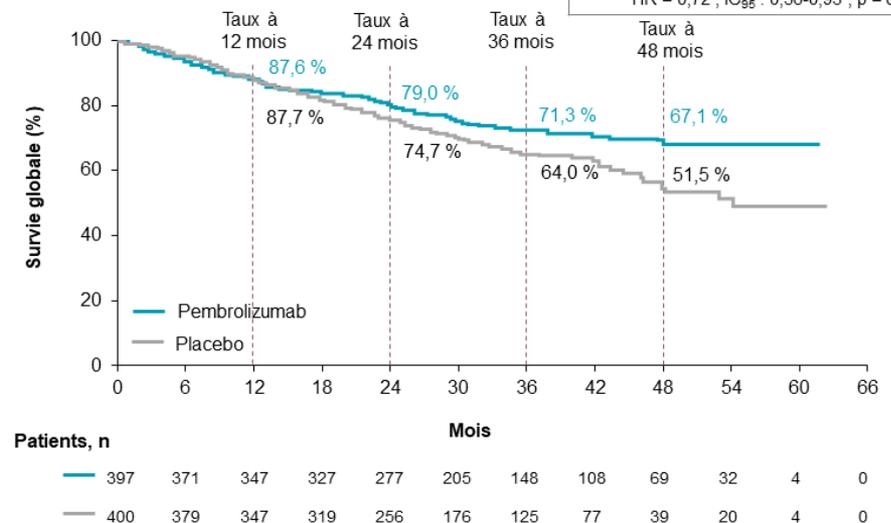
	Patients avec évts	Médiane, mois (IC <sub>95</sub> )
Pembro	43,8 %	47,2 (32,9-NA)
Placebo	62,0 %	18,3 (14,8-22,1)
		HR = 0,59 ; IC <sub>95</sub> : 0,48-0,72



## KEYNOTE-671 : survie globale

Suivi médian : 36,6 mois (18,8-62,0)

	Patients avec évts	Médiane, mois (IC <sub>95</sub> )
Pembro	27,7 %	NA (NA-NA)
Placebo	36,0 %	52,4 (45,7-NA)
		HR = 0,72 ; IC <sub>95</sub> : 0,56-0,93 ; p = 0,00517



# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase 3 KN 671: CT+Pembro en néoadjuvant
  - Amélioration SSE et SG, données matures à 3 ans
  - Bénéfice conservé dans tous les sous groupes
    - 11 mutés EGFR dont 10 dans le groupe placebo
    - Pas de mutés ALK identifiés
  - Pas d'excès de toxicité

# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase III CM77T: NIVO+CT en périopératoire

## Critères d'inclusion:

- CBNPC stade IIA-III B
- Résécable
- Pas d'addiction EGFR/ALK
- PS 0-1

## Stratification sur:

- Stade (II contre III)
- PDL1 (<1%, ≥1, indéterminé, non évaluable)
- Histologie (épidermoïde et non épidermoïde)

R  
a  
n  
d  
o  
m

**NIVO 360mg/3 semaines + CT  
(doublet sel de platine)**  
4 cycles

**PLACEBO/3 semaines + CT**  
4 cycles

Chirurgie

**NIVO 480 mg/4 sem**  
1 an

**Placebo /4 sem**  
1 an

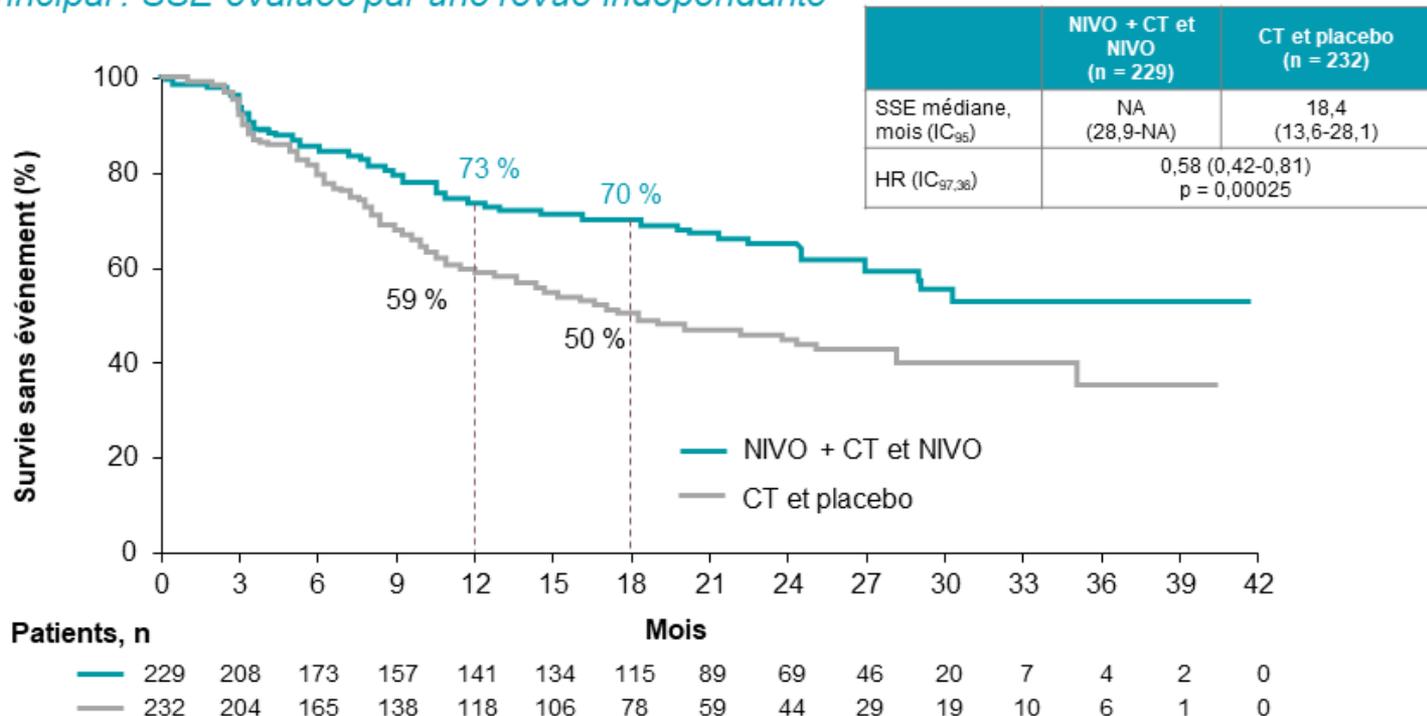
**CJP**  
SSE

**CJS**  
RCP  
RMP  
SG  
Tolérance

# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase III CM77T: NIVO+CT en périopératoire  
**CheckMate 77T**

Critère principal : SSE évaluée par une revue indépendante



# CBNPC stades précoces sans addiction

- Phase III CM77T
  - Amélioration de la SSE à 3 ans
  - Bénéfice conservé dans les sous groupes
  - Amplitude d'effet semble corrélée à la RPC
    - Valeur pronostique de la RPC pour proposer la maintenance?

# CBNPC stades précoces sans addiction

- Neoajuvant? Neoadjuvant et maintenance?
- NIVO? PEMBRO?
- A cette date une seule possibilité

## OPDIVO (nivolumab) - CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules)

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 10 nov. 2023

Nature de la demande

Extension d'indication

**Extension d'indication.**

### L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil  $\geq 1$  % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue ».



# CBNPC stades précoces ALK réarrangé

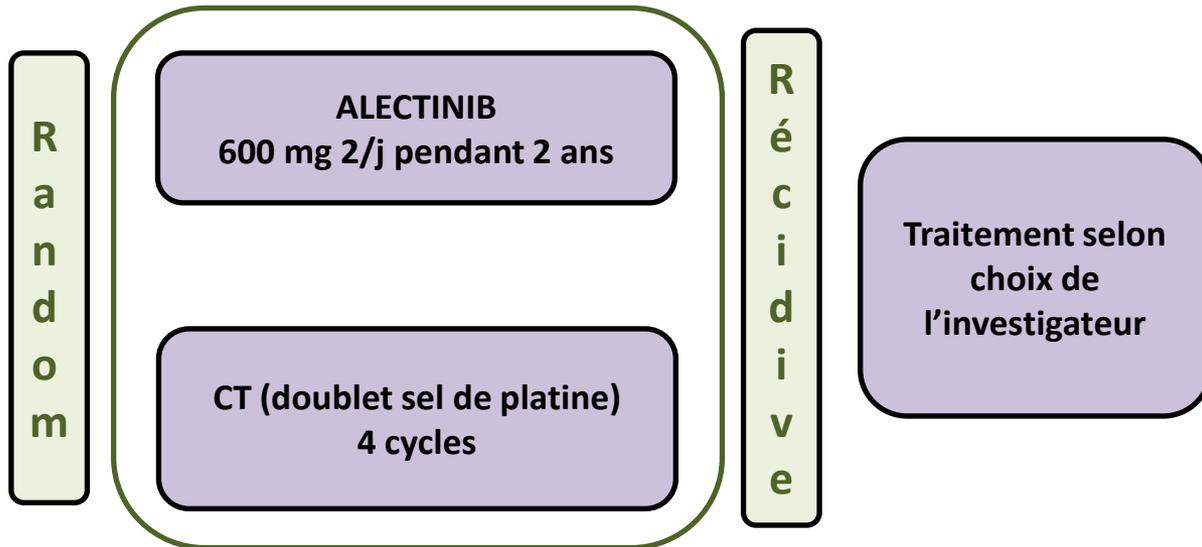
- Phase III ALINA: ALECTINIB en adjuvant

## Critères d'inclusion:

- CBNPC opéré stade IB-III A TNM8
- Non prétraité
- Eligible à une chimiothérapie à base de platine
- Fonctions vitales adéquates
- PS 0-1

## Stratification sur:

- Stade (IB, II, IIIA)
- Asiatique contre non asiatique



**CJP**  
SSM

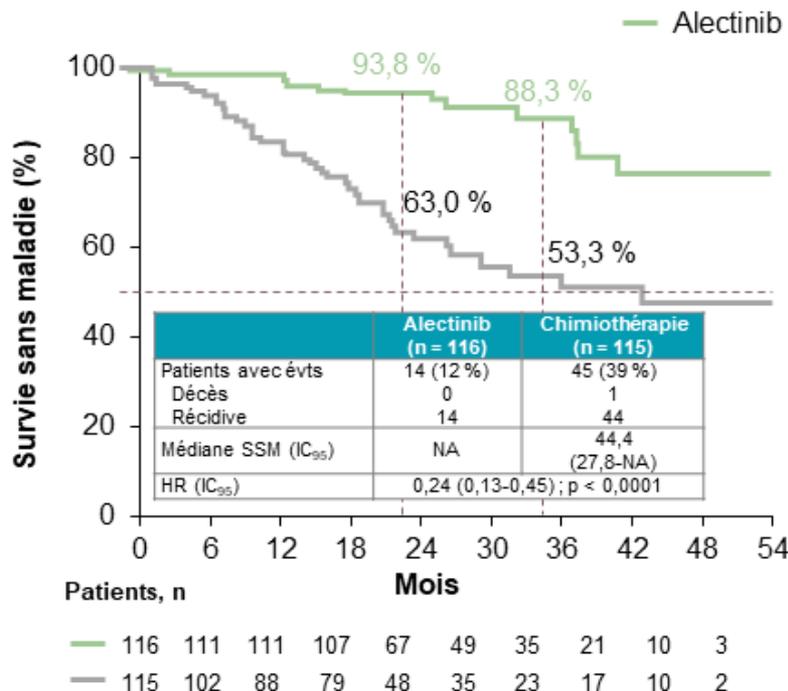
**CJS**  
SSM cérébrale  
SG  
Tolérance

# CBNPC stades précoces ALK réarrangé

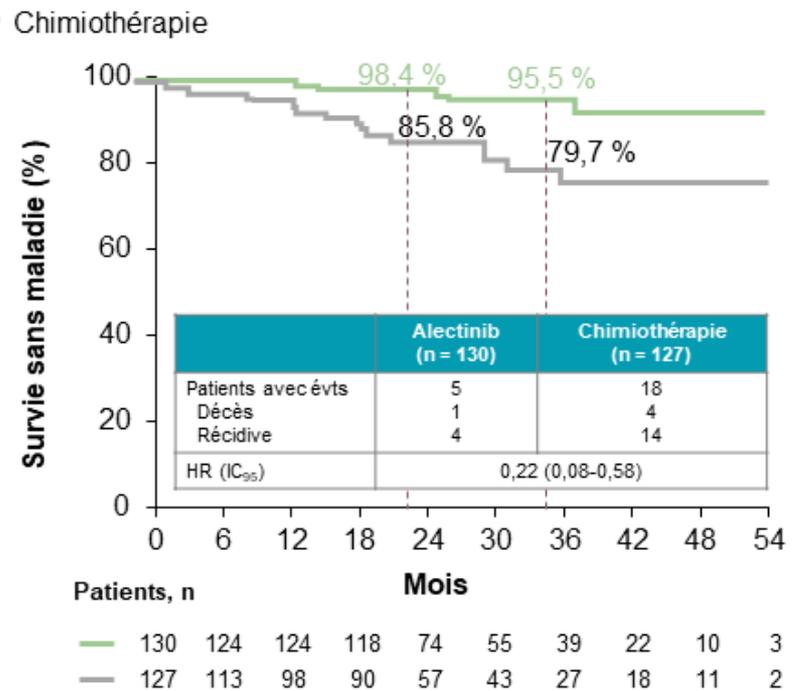
- Phase III ALINA: ALECTINIB en adjuvant

## ALINA : efficacité sur les critères principaux

Survie sans maladie (SSM) : stade II-IIIa



Survie sans maladie cérébrale dans la population ITT



# CBNPC stades précoces ALK réarrangé

- Phase III ALINA: ALECTINIB en adjuvant
  - Amélioration de la SSM vs CT
    - Bénéfice dans tous les sous groupes
  - Diminution de la progression intracerebrale
  - Tolérance acceptable en adjuvant
  
- Données de survie globale?

# CBNPC avancés mutés EGFR

## • Phase III MARIPOSA: LAZER+AMIVAN

### Critères d'inclusion:

- CBNPC localement avancé/méta
- Naïf de traitement métastatique
- Del19 ou L858R
- PS 0-1

### Stratification sur:

- Mutation EGFR
- Asiatique ou non
- Métastases cérébrales (IRM obligatoire)

R  
a  
n  
d  
o  
m

AMIVANTANAB (1050 mg/sem puis / 2 sem)  
+ LAZERTINIB 240 mg/j  
En ouvert

OSIMERTINIB 80 mg /j  
En aveugle

LAZERTINIB 240 mg/j  
En aveugle

CJP (AI vs O)

SSP

CJS (AL vs O)

SG

RO

DR

SSP2

SSP symptomatique

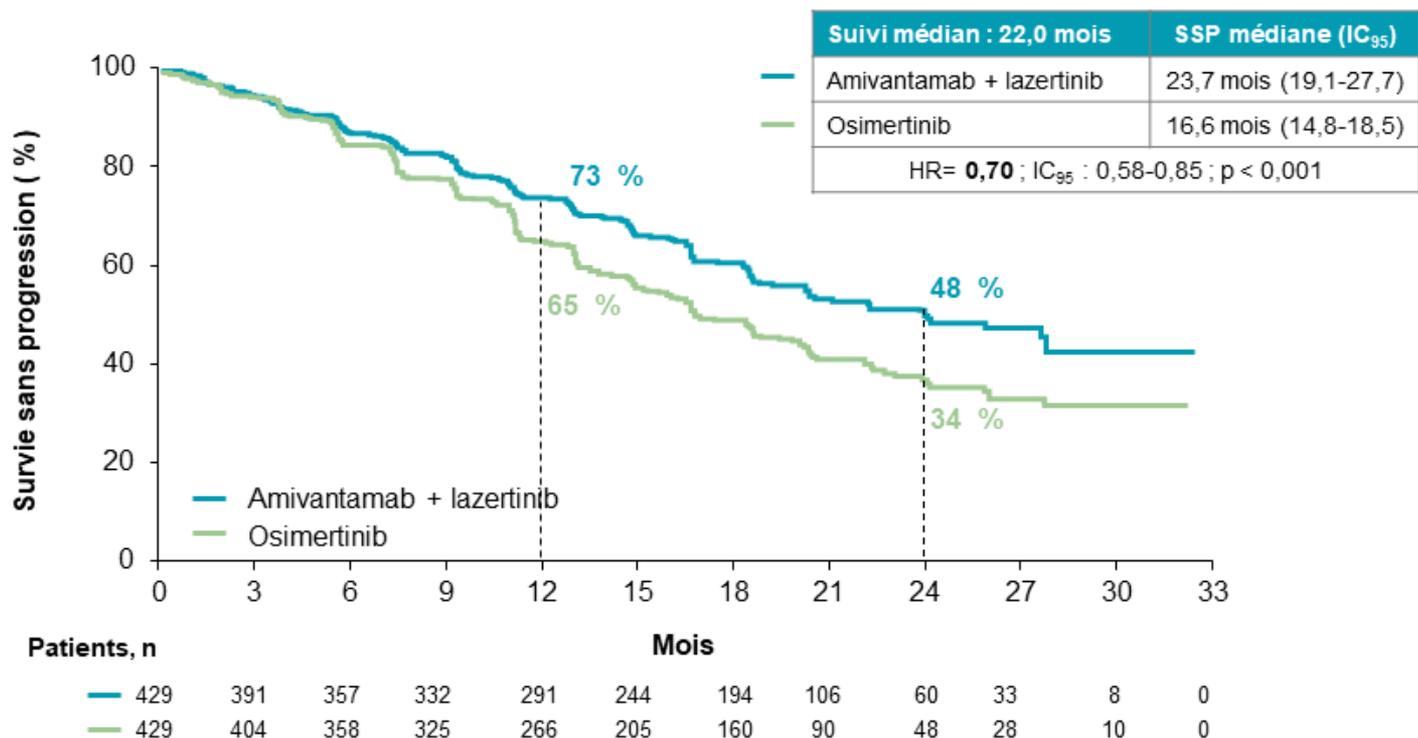
SSP intracrânienne

Tolérance

# CBNPC avancés mutés EGFR

- Phase III MARIPOSA: LAZER+AMIVAN  
MARIPOSA

*Critère principal : survie sans progression évaluée par une revue indépendante*



# CBNPC avancés mutés EGFR

- Phase III MARIPOSA: LAZER+AMIVAN
  - Amélioration de SSP vs OSIMERTINIB
    - Y compris dans le sous groupe avec métastases cérébrales
  - Pas d'amélioration significative de SG
    - HR 0,8 avec p=0,11
    - Données non matures
  - Toxicité
    - Grade  $\geq 3$  75% vs 43%
      - 60% de réaction allergique à la 1ere cure
      - MTEV++
      - Toxicité cutanée

# CBNPC avancés mutés EGFR

## • Phase III FLAURA 2: OSIMERTINIB+CT

### Critères d'inclusion:

- CBNPC localement avancé/méta
- Naïf de traitement métastatique
- Del19 ou L858R
- PS 0-1
- Non épidermoïde

**Pas d'exclusion des  
méta cérébrales  
asymptomatiques  
traitées ou non**

R  
a  
n  
d  
o  
m

OSIMERTINIB 80 mg/j  
+ CARBO ou CISPLATINE + PEMETREXED

OSIMERTINIB 80 mg /j

**CJP**  
SSP

**CJS**  
SG  
RO  
DR  
SSP2

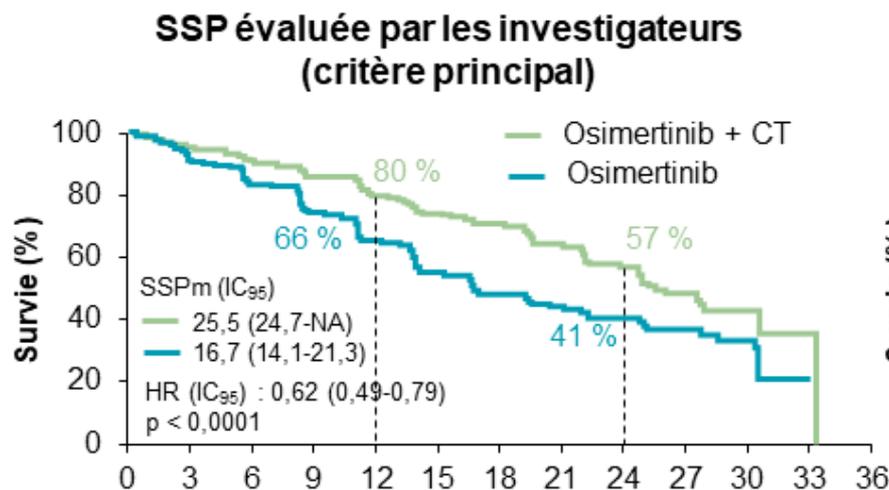
Contrôle de la maladie  
Qualité de vie  
Tolérance

# CBNPC avancés mutés EGFR

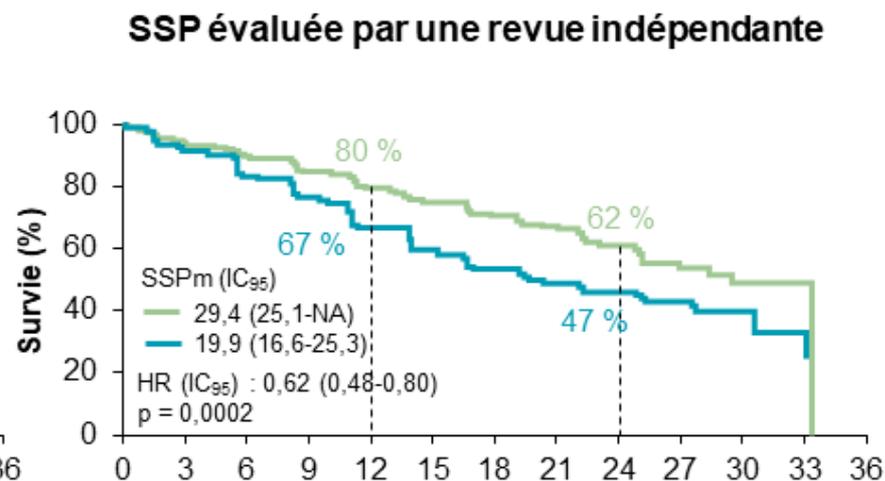
## • Phase III FLAURA 2: OSIMERTINIB+CT

*Amélioration significative de la survie sans progression avec l'association osimertinib + CT versus osimertinib seul*

- Évaluation par les investigateurs : amélioration de +8,8 mois de la médiane de SSP
- Évaluation par une revue indépendante : amélioration de 9,5 mois de la médiane de SSP



Patients, n	Mois												
—	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
—	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0



Patients, n	Mois												
—	279	255	242	223	207	184	158	128	81	39	20	3	0
—	278	247	218	195	169	139	116	88	59	42	18	2	0

# CBNPC avancés mutés EGFR

- Phase III FLAURA 2: OSIMERTINIB+CT
  - Amélioration SSP
  - Réponse cérébrale plus élevées
    - Tendance réduction progression cérébrale

# CBNPC avancés mutés EGFR

- 2 combinaisons meilleures que OSIMERTINIB en L1 (A+L et O+CT)
- Quelle séquence?
- O+CT intéressant en cas de métastases cérébrales au diagnostic?

# CBNPC avancés mutés EGFR

## • Phase III MARIPOSA2: LAZER+AMIVAN+CT

### Critères d'inclusion:

- CBNPC localement avancé/méta
- Progression après OSIMERTINIB monothérapie
- Del19 ou L858R
- PS 0-1
- Meta cérébrales « stables »

### Stratification sur:

- OSIMERTINIB L1 ou L2
- Asiatique ou non
- Métastases cérébrales (IRM obligatoire)

R  
a  
n  
d  
o  
m

AMIVANTANAB + CT

AMIVANTANAB + CT + LAZERTINIB

CT

### CJP

SSP ALC vs C  
SSP AC vs C

### CJS (AL vs O)

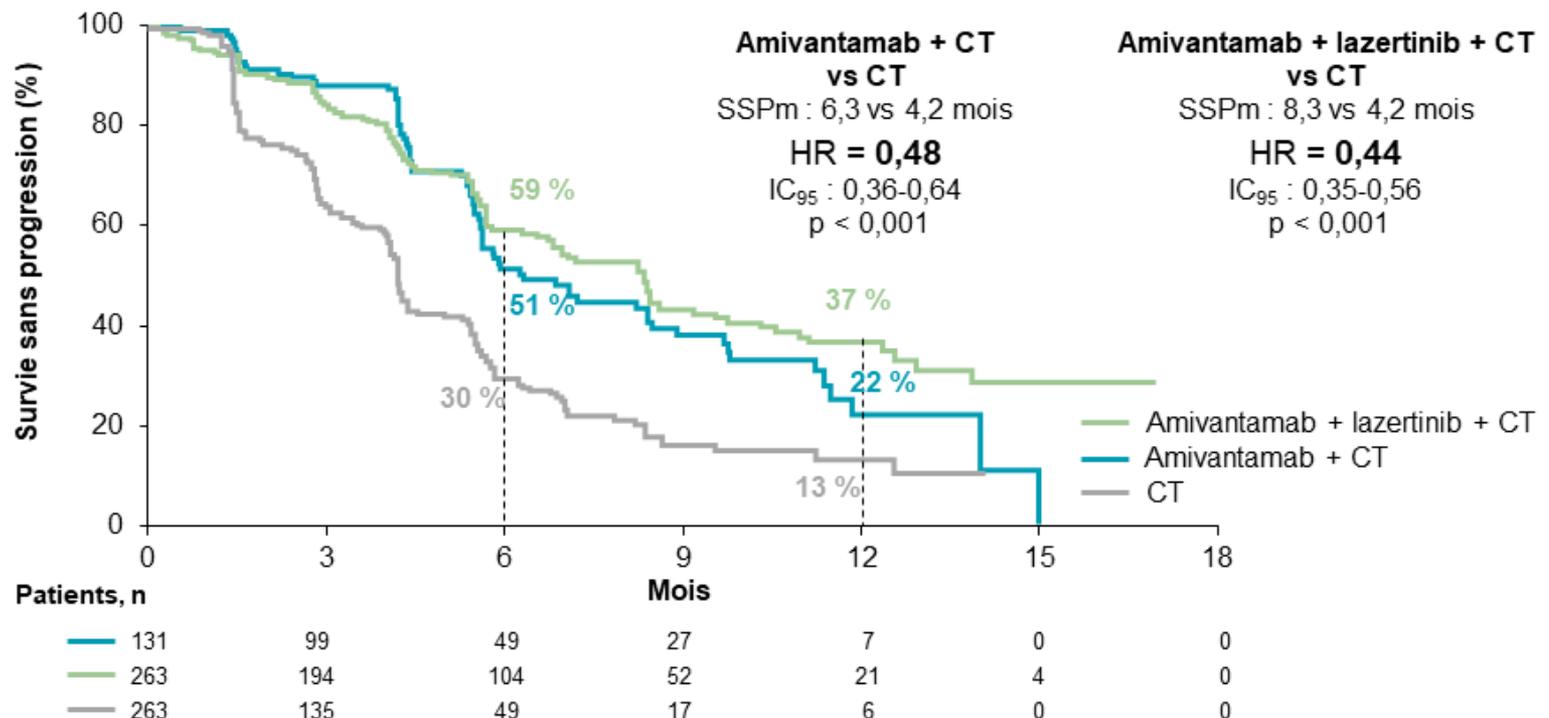
RO SSP symptomatique  
DR SSP intracrânienne  
SG Tolérance  
SSP2 Délai avant ligne ultérieure

# CBNPC avancés mutés EGFR

- Phase III MARIPOSA2: LAZER+AMIVAN+CT

## MARIPOSA-2 : traitement de 2<sup>e</sup> ligne

Critère principal : survie sans progression (revue indépendante)



# CBNPC avancés mutés EGFR

- Phase III MARIPOSA2: LAZER+AMIVAN+CT
  - SSP ALC>AC>>C
    - Bénéfice homogène selon les sous groupes
  - Toxicité importante ALC
    - Amendement pour décaler L après fin de C
    - MTEV (effet cumulé A et L), cutanés
- 2<sup>e</sup> ligne intéressante
- Toxicité importante
  - AC meilleur compromis que ALC?
  - AMIVANTANAB en sous cutané?

# CBNPC avancés mutés EGFR

- Insertion exon 20, 1ere ligne
  - Phase III PAPILLON AMIVANTANAB+CT
  - Amélioration SSP HR 0,395,  $p < 0,0001$ 
    - Valable tous sous groupes
  - Taux de réponse 75% (vs 42 %)
  - SG immature
  - Toxicité
    - 75% Grade  $\geq 3$ , 42% réactions allergiques
    - 7% arrêt de traitement

# CBNPC avancés mutés EGFR

- Autres mutations rares
  - Phase III ACHILLES AFATINIB 1ere ligne vs CT
  - 70% mutations uniques, 30% combinées
  - Meilleure SSP HR 0,42 p=0,0007
  - Taux de réponse 61% contre 42% (non significatif)
  - Meilleure tolérance

# CBNPC avancés fusion RET

- Phase III LIBRETTO 431
  - SELPERCATINIB vs chimio +/- immuno
  - Non prétraités, exclusion méta C symptomatiques
  - Crossover autorisé
  - Amélioration SSP (vs chimio et chimio immuno)
    - 24,8 vs 11,2 mois, HR 0,46
  - Taux de réponse 83%
  - Toxicité spécifique: hypotension orthostatique
- Fusion RET à rechercher, nouveau standard

# CBNPC avancés avec ou sans addiction

## • Phase III TROPION LUNG 01

### Critères d'inclusion:

- CBNPC localement avancé/méta
- Naïf de TAXOTERE
- PS 0-1

### En l'absence d'addiction

- Au moins 2 lignes dont platine et anti PDL1

### Ou présence d'addiction

- EGFR ALK NTRK BRAF ROS MET (sauf exon 14)
- Sauf RET
- 1-2 lignes thérapies ciblées et chimio +/- anti PDL1

### Stratification

- Histologie
- Addiction oncogénique
- Exposition anti PDL1
- Origine geo

R  
a  
n  
d  
o  
m

DAPOTAMAB DERUXTECAN 6 mg/kg /3 sem

TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> / 3 sem

CJP

SSP

SG

CJS

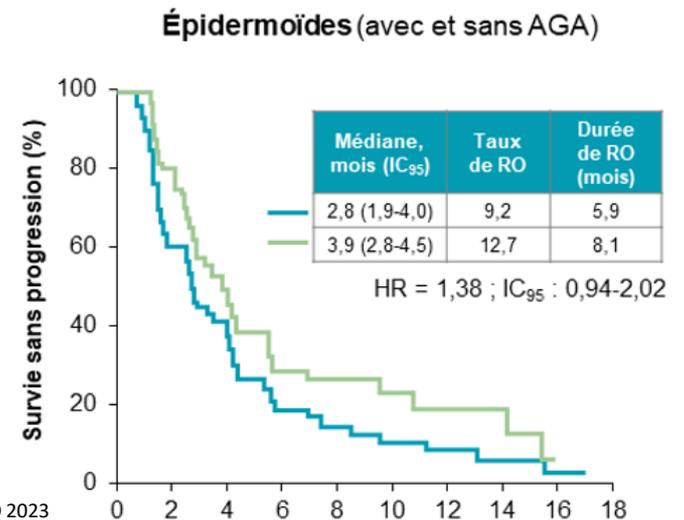
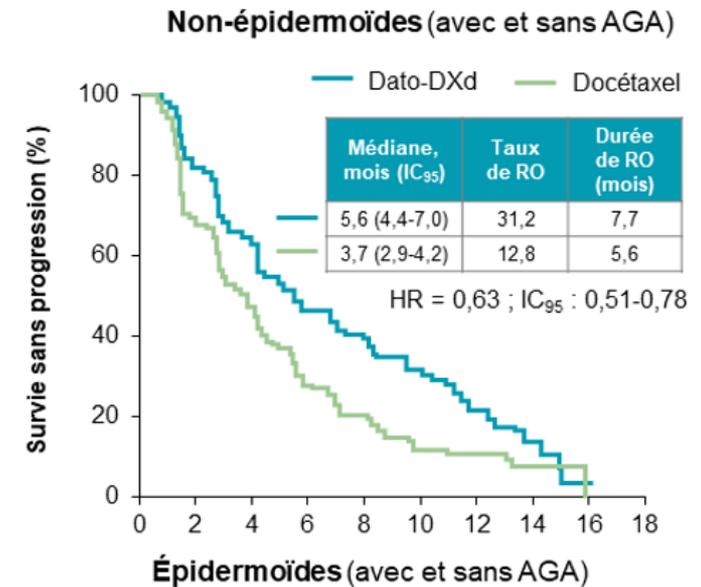
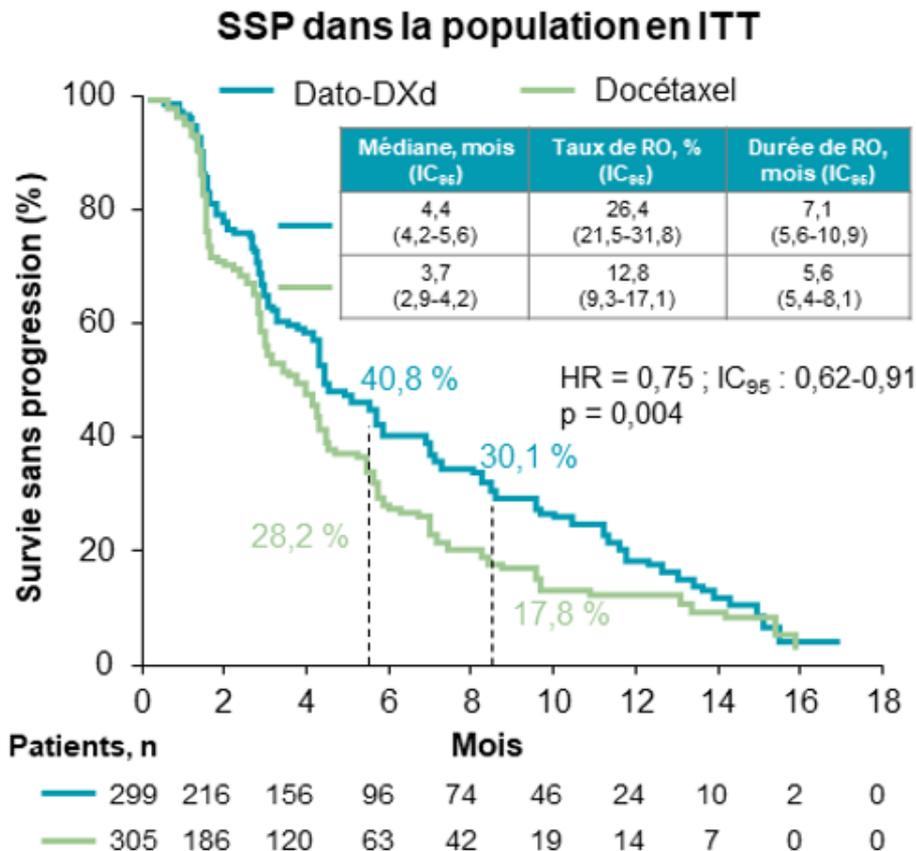
RO

DRO

Tolérance

# CBNPC avancés avec ou sans addiction

- Phase III TROPION LUNG 01



# CBNPC avancés avec ou sans addiction

- Phase III TROPION LUNG 01
  - Amélioration significative de la SSP
    - HR 0,75 mais 4,4 mois vs 3,7 mois...
  - OR 26,4 vs 12,8
  - SG immature
  - Toxicité < TAXOTERE
    - Spécifiques: stomatites, PID rares mais graves
- Nouvelle option en ligne avancée chez les non épidermoïdes?

# CBPC diffus

- Phase II DELLphi-301
  - Anticorps bispécifique DLL3 CD3
  - Après 2 lignes de CT
  - Taux de réponse 40 %
    - Réponse prolongée (> 6 mois 58% en cas de réponse)
  - SSP 5 mois
  - Toxicité spécifique neurologique
    - Bradypsychie, atteinte centrale, coma
  - Phase III débutée

# Merci de votre attention



**POST-ESMO**  
*Actualités en oncologie*

**JEUDI 30 NOVEMBRE 2023**



HOTEL MERCURE CLEMENCEAU- 22 Bd de la Marne- Dijon