



# Rencontres onco-thorax Bourgogne-Franche-Comté

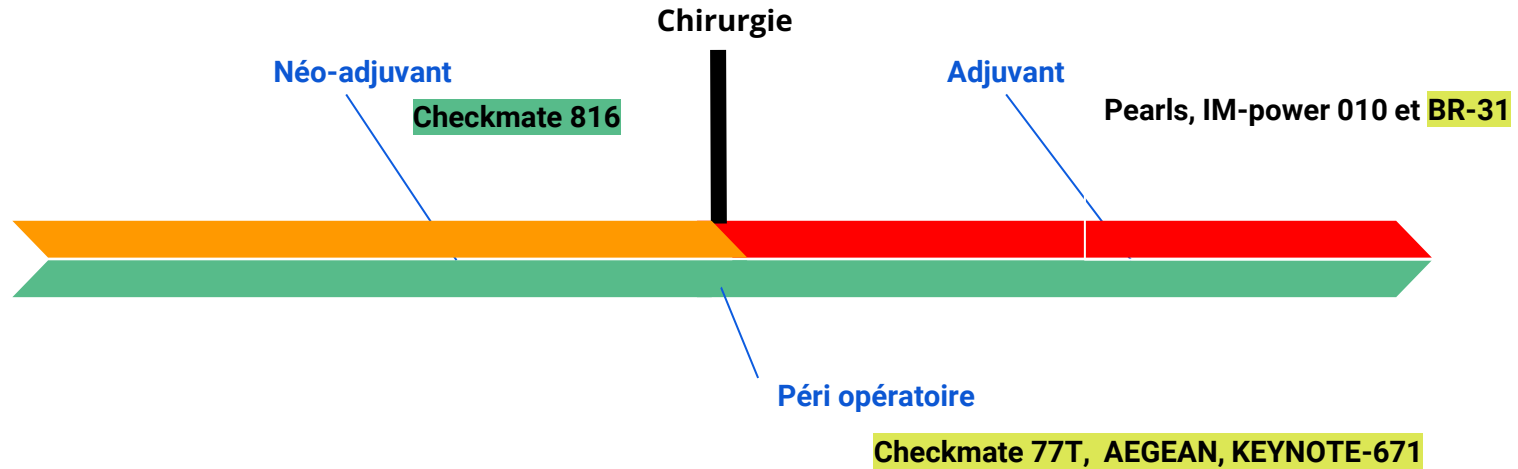
Actualités en oncologie  
thoracique  
14 décembre 2024



CBNPC

**Stades Localisés**

# Traitements péri-opératoires



# BR-31-Design

## Population de l'étude

- Stade IB ( $\geq 4$  cm)-IIIA  
CBNPC (AJCC 7<sup>ème</sup> ed.)
- R0
- ECOG PS 0-1
- EGFRm/ALK+ pts eligible

**Chirurgie → randomisation  $\geq 3$  semaines**

### **Doublet à base de platine**

(inéligible à chimio, intolérant, patients qui refusent la chimio peuvent être inclus)

N=1415 (all comers)  
N=1219 EGFR-ALK-

**R<sup>1</sup>  
2:1**

## Objectif principal

- DFS (par investigateurs) chez patients PD-L1 TC  $\geq 25\%$  & EGFR-/ALK-

## Objectifs secondaires

- DFS chez patients:
  - PD-L1 TC  $\geq 1\%$  & EGFR-/ALK- → PD-L1 all comers & EGFR-/ALK-
  - tous PD-L1 TC  $\geq 25\%$  → All PD-L1 TC  $\geq 1\%$
  - tous patients
- SG
- EIs
- QoL

## **Durvalumab**

20 mg/kg Q4W x 12 mois

## Stratification

- Stade IB ( $\geq 4$  cm) vs II vs IIA
- Statut PD-L1 (0 vs 1-24% vs 25-49% vs  $\geq 50\%$ )<sup>2</sup>
- Chimiothérapie par platine ( $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> cisplatine/equiv. vs  $< 300$  mg/m<sup>2</sup> vs pas de chimiothérapie)
- Centre recruteur
- Curage ganglionnaire selon ESTS (oui vs non)

## **Placebo**

20 mg/kg Q4W x 12 mois

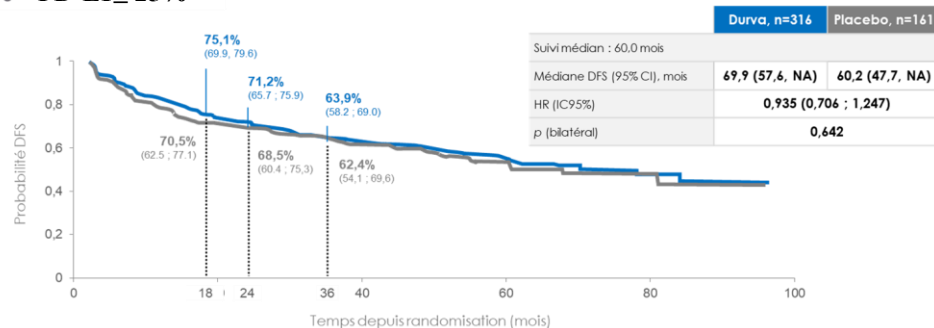


# BR-31- Caractéristiques population

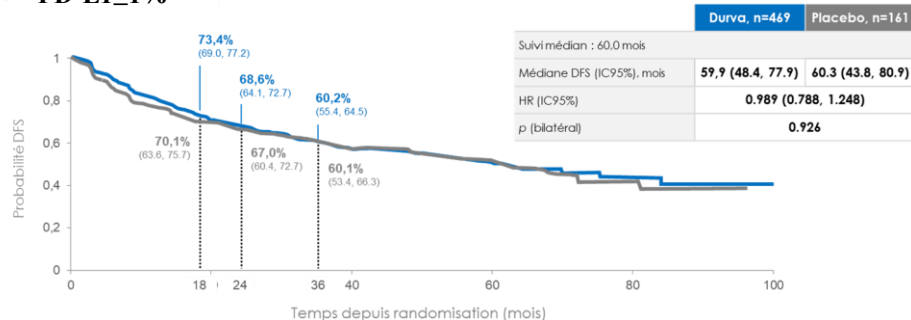
		PD-L1 ≥25% / EGFR-/ALK-		PD-L1 ≥1% / EGFR-/ALK-		PD-L1 all comers EGFR-/ALK-	
		Bras D (n=316)	PBO (n=161)	Bras D (n=469)	PBO (n=240)	Bras D (n=815)	PBO (n=404)
Histologie n (%)	Epidermoïde Adénocarcinome autre	91 (28.8) 199 (63.0) 26 (8.2)	56 (34.8) 95 (59.0) 10 (6.2)	153 (32.6) 285 (60.8) 31 (6.6)	88 (36.7) 141 (58.8) 11 (4.6)	232 (28.5) 540 (66.3) 43 (5.3)	142 (35.1) 245 (60.6) 17 (4.2)
Stade (pathologique) n (%) (IWRS)	IB II IIIA	28 (8.9) 172 (54.4) 116 (36.7)	10 (6.2) 82 (50.9) 69 (42)	43 (9.2) 252 (53.7) 174 (37.1)	16 (6.7) 122 (50.8) 102 (42.5)	70 (8.6) 443 (54.4) 302 (37.1)	36 (8.9) 209 (51.7) 159 (39.4)
PD-L1 n (%) (IWRS)	<1% 1-<25% 25-49% ≥50%	0 0 108 (34.2) 208 (65.8)	0 0 57 (35.4) 104 (64.6)	0 153 (32.6) 108 (23.0) 208 (44.3)	0 79 (32.9) 57 (23.8) 104 (43.3)	346 (42.5) 153 (18.8) 108 (13.3) 208 (25.5)	164 (40.6) 79 (19.6) 57 (14.1) 104 (25.7)
Traitement préalable n (%) (IWRS)	>300 mg/m <sup>2</sup> cisplatine <300 mg/m <sup>2</sup> cisplatine No	150 (47.5) 126 (39.9) 40 (12.7)	76 (47.2) 59 (36.6) 26 (16.1)	209 (44.6) 187 (39.9) 73 (15.6)	106 (44.2) 93 (38.8) 41 (17.1)	372 (45.6) 316 (38.8) 127 (15.6)	183 (45.3) 156 (38.6) 65 (16.1)
Curage n (%)	oui Non	200 (63.3) 112 (35.4)	103 (64.0) 56 (34.8)	290 (61.8) 171 (36.5)	155 (64.6) 80 (33.3)	520 (63.8) 282 (34.6)	255 (63.1) 143 (35.4)
Chirurgie n(%)	Pneumonectomie Lobectomie Autre	29 (9.2) 254 (80.4) 33 (10.4)	25 (15.5) 123 (76.4) 13 (8.1)	46 (9.8) 379 (80.8) 44 (9.4)	35 (14.6) 187 (77.9) 18 (7.5)	83 (10.2) 662 (81.2) 70 (8.6)	60 (14.9) 319 (79.0) 24 (5.9)

# BR-31- Résultats

DFS PD-L1 $\geq$ 25%



DFS PD-L1 $\geq$ 1%



	Durva n=941 (%)	PBO n=469 (%)
EI lié au traitement	684 (72.7)	251 (53.5)
EI Max grade 3/4 lié au traitement	122 (13.0)	21 (4.5)
EI conduisant au décès lié au traitement	3 (0.3)	0
Ei sévère lié au traitement	95 (10.1)	17 (3.6)
EI conduisant à l'arrêt du traitement et lié au traitement	118 (12.5)	13 (2.8)
EI immunomédicaments lié au traitement	208 (22.1)	23 (4.9)

- Etude négative
- Pas de corrélation entre le niveau d'expression de PD-L1 et la DFS
- Profil de toxicité conforme aux données des autres essais

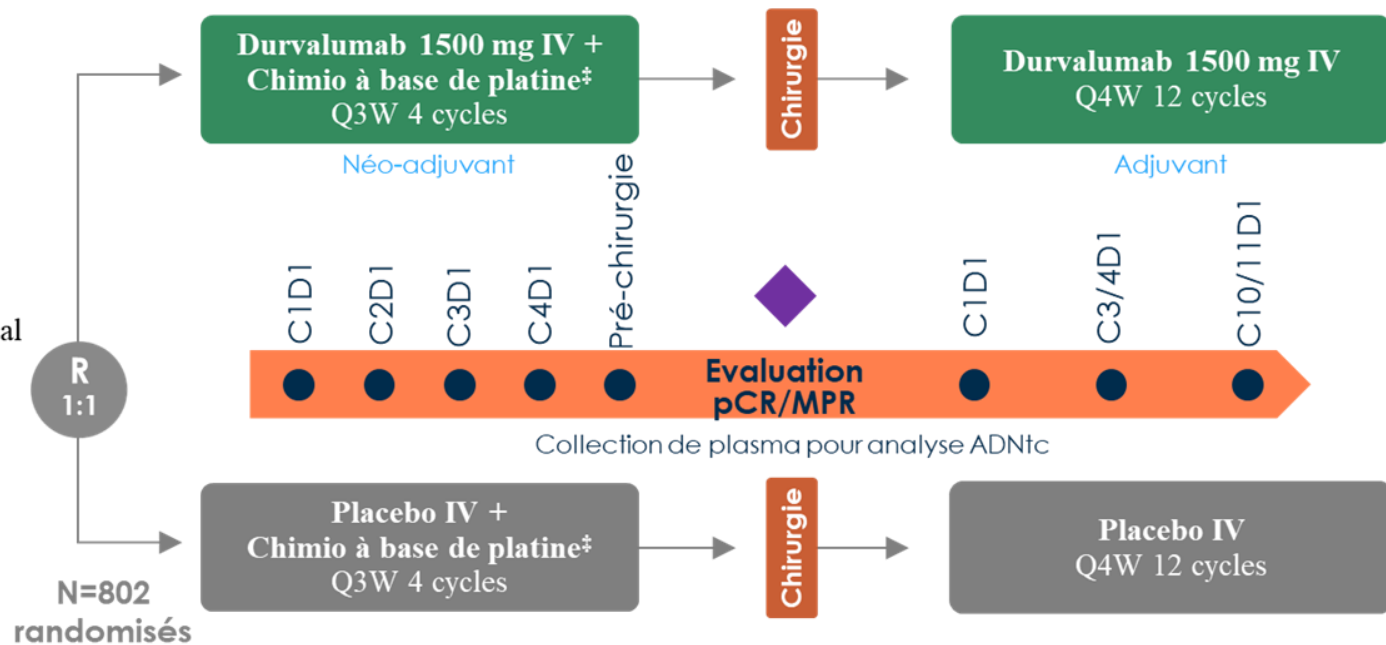
# AEGEAN

## Population de l'étude

- CBNPC résécable\* (stade IIA-IIIIB [N2]; AJCC 8<sup>th</sup> ed)
- Naïf de traitement
- ECOG PS 0 ou 1
- Lobectomie, résection sleeve ou bilobectomie comme projet chirurgical
- Statut PD-L1 confirmé<sup>†</sup>
- Pas d'altération *EGFR/ALK*

## Randomisation stratifiée sur

- Stade (II vs III)
- Expression de PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$ )



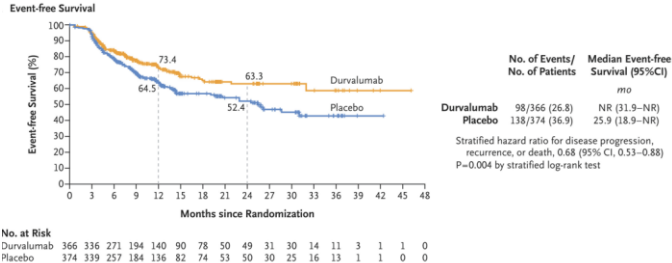
### Primary:

- pCR by central lab (per IASLC 2020)
- EFS using BICR (per RECIST v1.1)

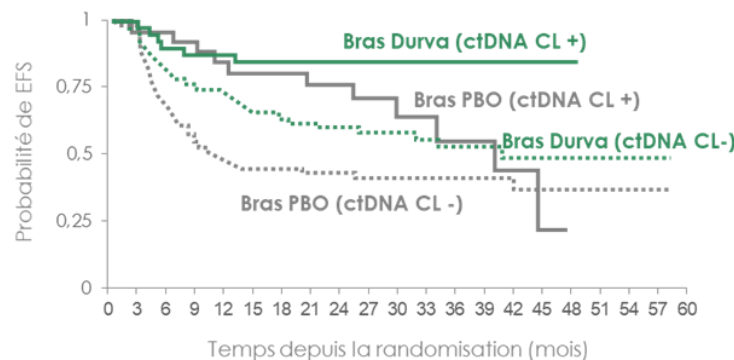
### Key secondary:

- MPR by central lab (per IASLC 2020)
- DFS using BICR (per RECIST v1.1)
- OS

# AEGEAN-Résultats



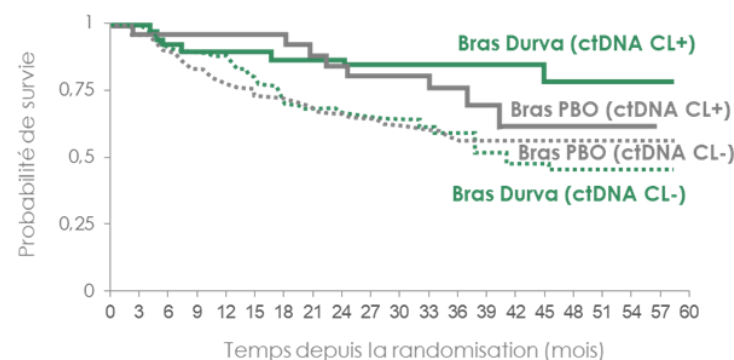
## Survie Sans Evènement



Bras D (ctDNA CL+)	41	40	37	35	32	31	31	30	29	21	21	14	14	13	9	7	1	0	0	0	0
Bras PBO (ctDNA CL+)	27	26	25	23	22	19	19	17	17	12	11	7	5	5	4	1	0	0	0	0	0
Bras D (ctDNA CL-)	80	73	61	51	47	42	40	37	36	33	33	22	19	13	10	8	1	1	1	1	0
Bras PBO (ctDNA CL-)	92	85	57	45	39	34	34	32	31	25	25	21	20	13	11	8	3	2	2	2	0

	Bras D	Bras PBO
SG HR pour ctDNA CL+ vs ctDNA CL -	0,30 (IC95% : 0,12-0,71)	0,53 (IC95% : 0,28-1,31)
SG HR pour Bras D vs PBO (ctDNA CL+)	0,31 (IC95% : 0,11-0,85)	-
SG HR pour Bras D vs PBO (ctDNA CL -)	0,62 (IC95% : 0,40-0,97)	-

## Survie Globale / OS



Bras D (ctDNA CL+)	41	41	38	37	37	37	36	36	36	32	26	22	19	18	17	14	8	6	3	3	0
Bras PBO (ctDNA CL+)	27	26	26	26	26	26	24	23	21	21	16	13	9	7	6	4	2	1	0	0	
Bras D (ctDNA CL-)	80	79	73	72	69	63	58	55	54	52	47	38	29	20	14	12	9	5	2	1	0
Bras PBO (ctDNA CL-)	92	92	82	77	71	68	67	63	60	58	50	46	36	29	21	18	14	11	4	2	0

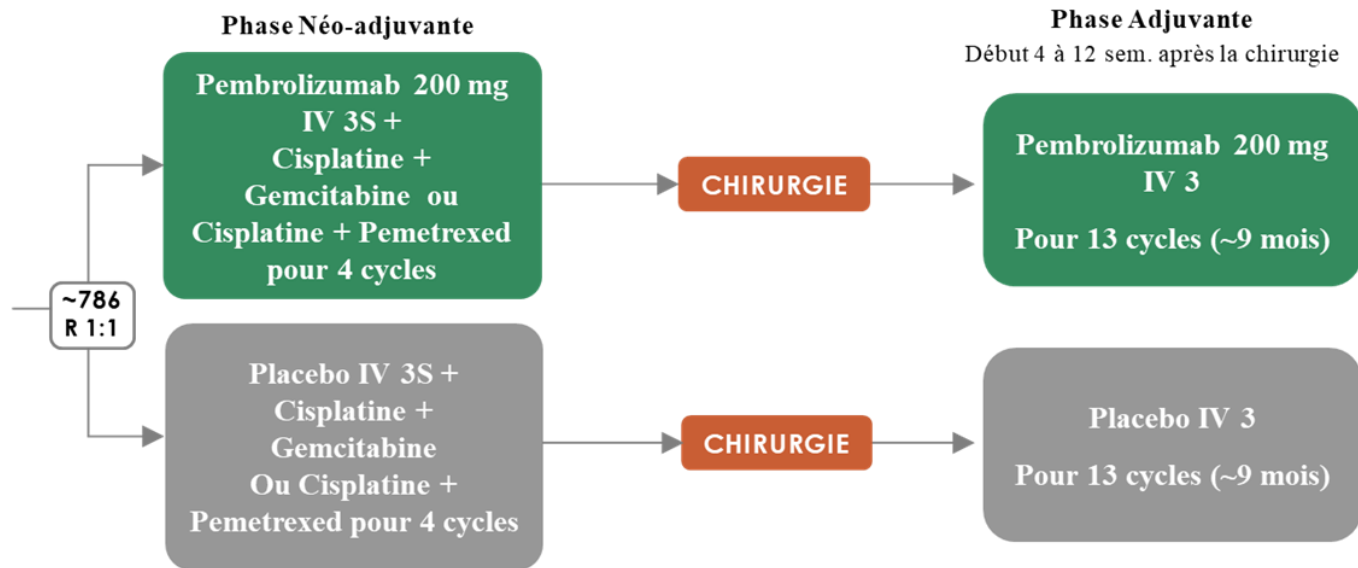
	Bras D	Bras PBO
SG HR pour ctDNA CL+ vs ctDNA CL -	0,32 (95% CI: 0,14-0,72)	0,61 (95% CI: 0,28-1,31)
SG HR pour Bras D vs PBO (ctDNA CL+)	0,55 (95% CI: 0,20-1,52)	-
SG HR pour Bras D vs PBO (ctDNA CL-)	1,07 (95% CI: 0,68-1,69)	-



# KEYNOTE 671

## Critères d'inclusion

- CBPNC stade II, IIIA, ou IIIB (N2) selon AJCC v8
- Naïve de TTT
- Apte pour la chirurgie
- Evaluation PD-L1
- ECOG PS 0 ou 1



**Co-critères principal :** EFS par investigateurs et SG

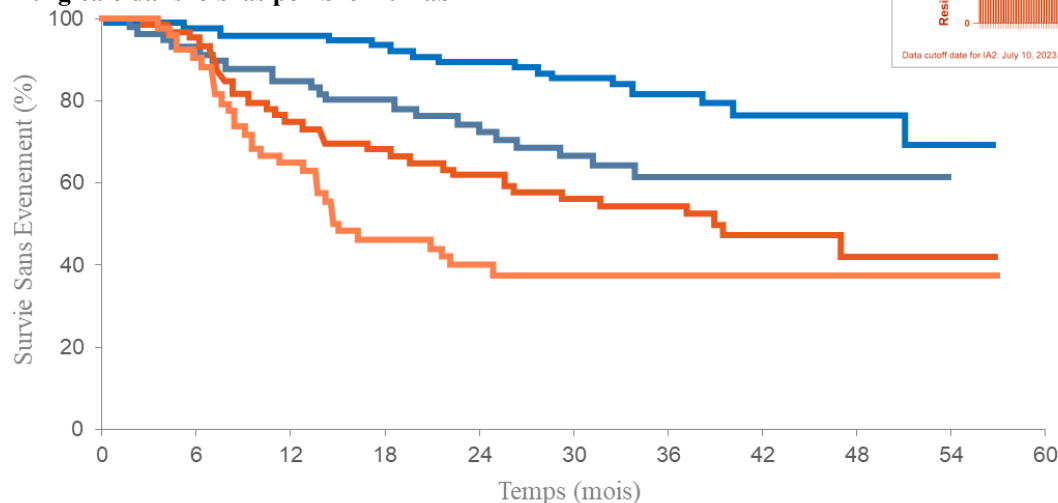
**Critères secondaires :** mPR , pCR en aveugle, par revue indépendante, tolerance

**Caractérisation de la regression pathologique :** les patients opérés ayant du tissu évaluable pour une revue indépendante en aveugle sont classifiés selon %RTV(residual tumor viable ) dans la tumeur primitive et un échantillon de ganglions

*D. R. Jones et al., WCLC® 2024*

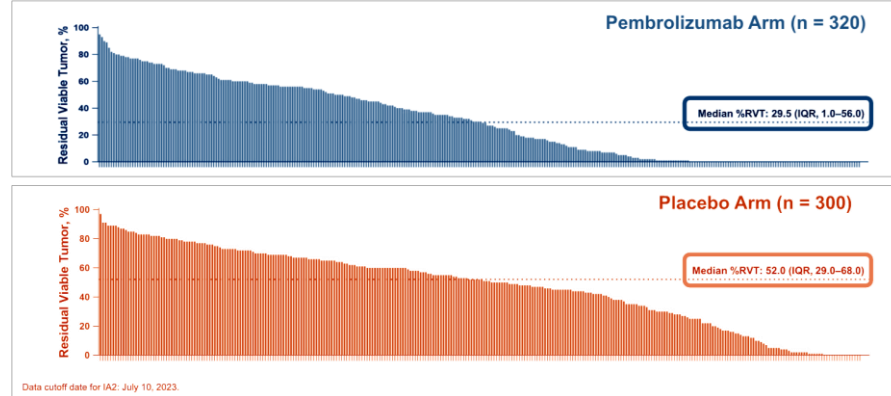
# KEYNOTE 671

SSE selon le pourcentage de tumeur résiduelle viable (%RVT) après résection chirurgicale dans le bras pembrolizumab



Nb à risque

Pembro %RVT ≤ 5%	102	100	98	94	77	54	39	21	11	2	0
Pembro %RVT > 5 ≤ 30%	61	57	51	48	38	32	23	13	11	1	0
Pembro %RVT > 30 ≤ 60%	101	95	73	66	52	34	24	16	8	2	0
Pembro %RVT > 60%	56	50	35	24	16	12	10	7	6	5	0



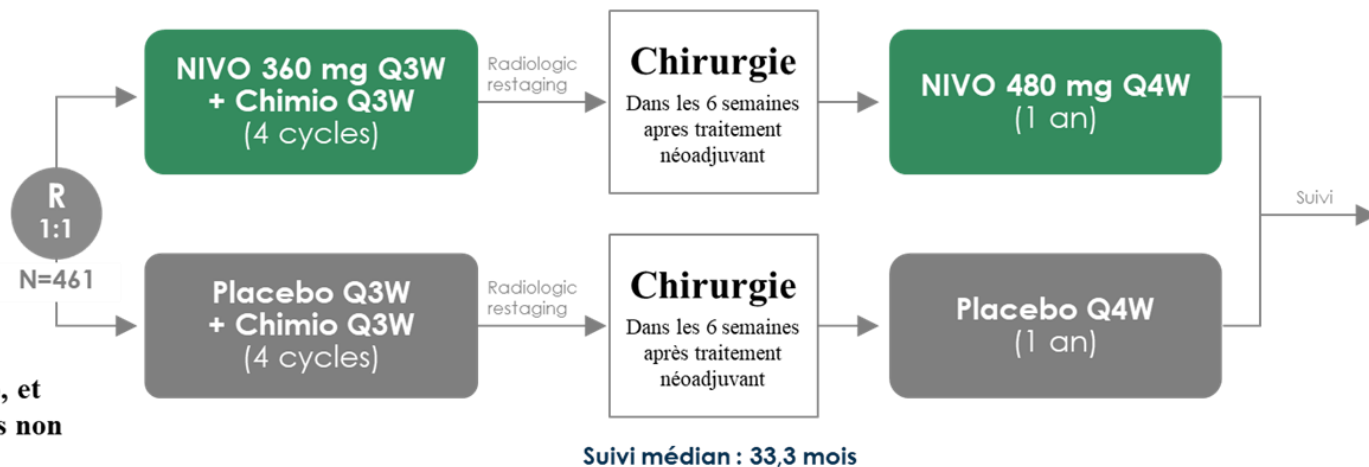
La taux de tumeur résiduelle viable semble prédictif du taux de survie sans évènement.

# Checkmate 77T

## Critères d'inclusion

- Stades IIA (> 4 cm)-IIIB (N2) NSCLC (selon 8<sup>ème</sup> édition AJCC)
- Pas de traitement préalable
- ECOG PS 0-1
- Pas de mutation *EGFR* ou réarrangement de *ALK*

**Stratifié selon histologie (Non épi vs épi) stade (II vs III), et statut PD-L1 (> 1% vs < 1% vs non évaluable/indéterminé)**



## Objectif principal

- SSE par RIAI

## Objectifs secondaires

- pCR par RIAI
- MPR par RIAI
- SG
- Tolerance

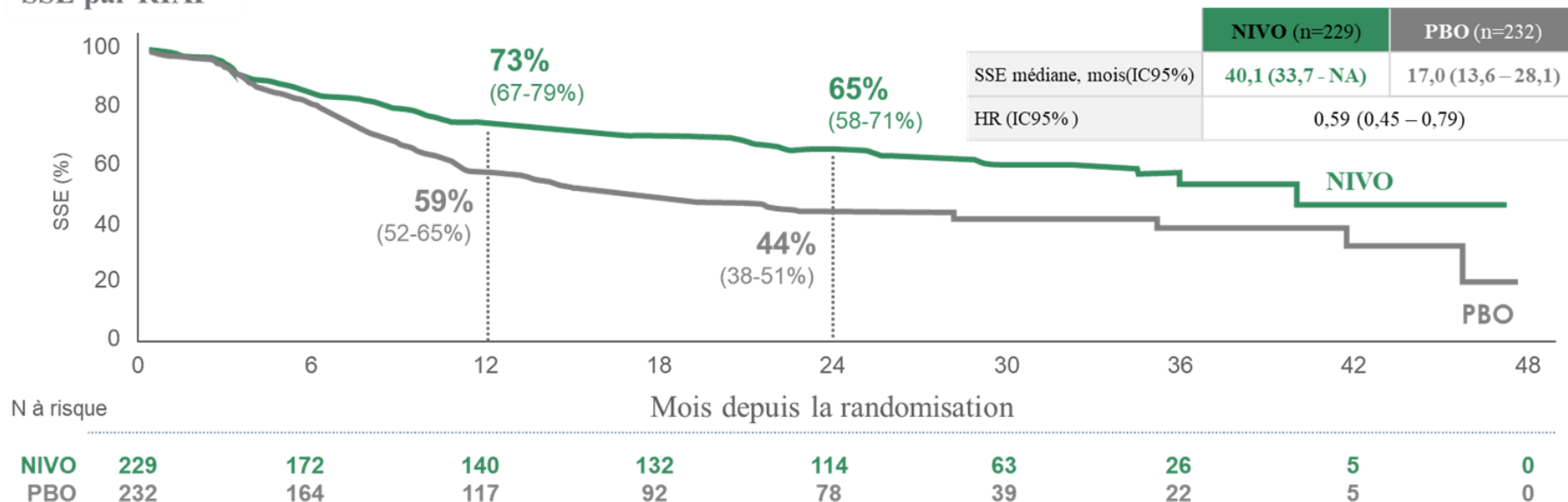
## Analyses exploratoires

- Résultats selon la réponse pathologique complète (pCR)
- Clairance de l'ADN circulant et rechute



# Checkmate 77T

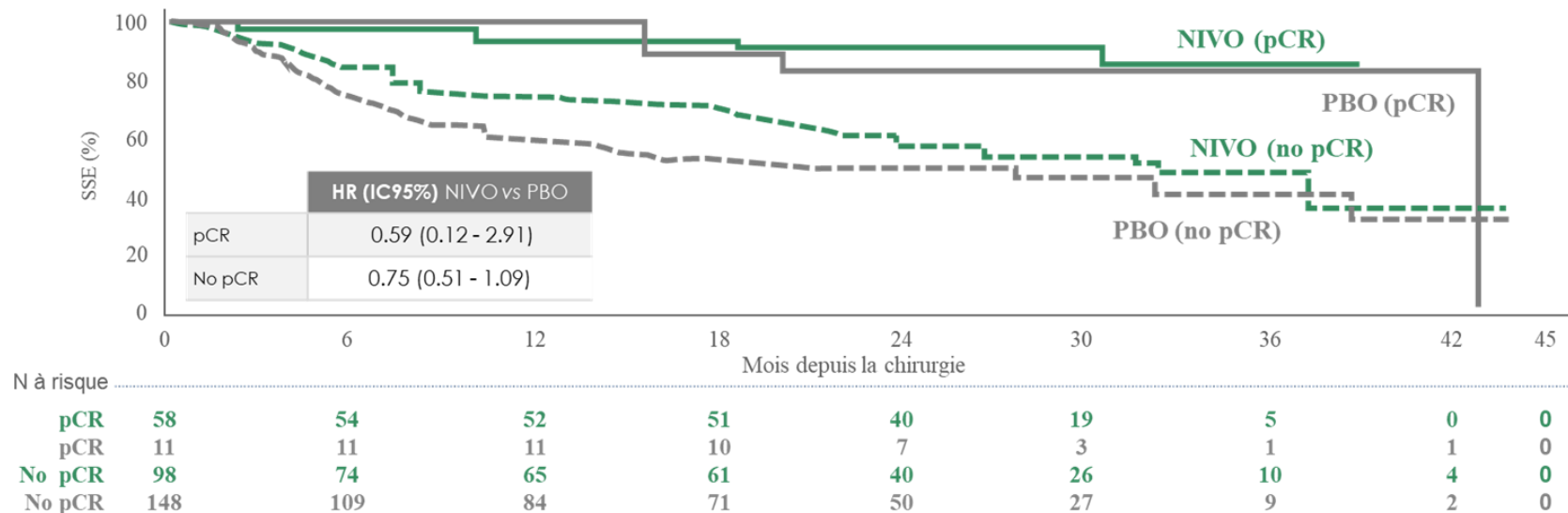
## SSE par RIAI



■ SSE depuis la chirurgie chez les patients opérés pour le NIVO (n=178) vs PBO (n=178): **HR=0.52 (IC95%, 0.37 - 0.73)**

# Checkmate 77T

SSE depuis la chirurgie selon la réponse pathologique

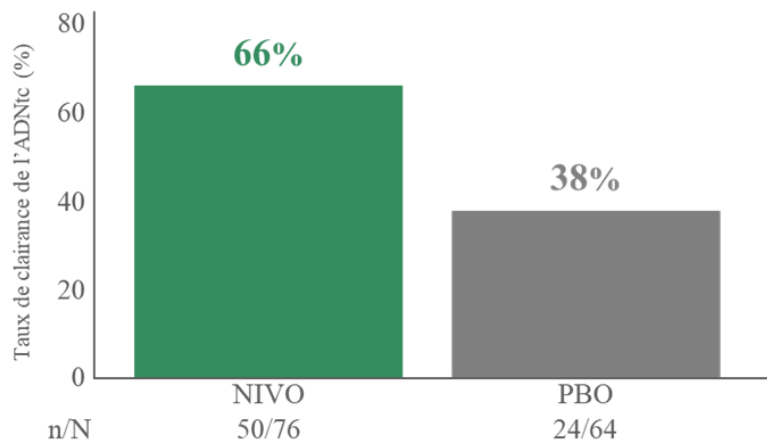


- Les caractéristiques des patients étaient comparables chez les patients avec ou sans pCR et entre les bras de traitement, à une exception : une plus grande proportion de patients avec un pCR avaient une expression tumorale de PD-L1  $\geq 1\%$  comparativement aux patients sans pCR dans le bras NIVO.

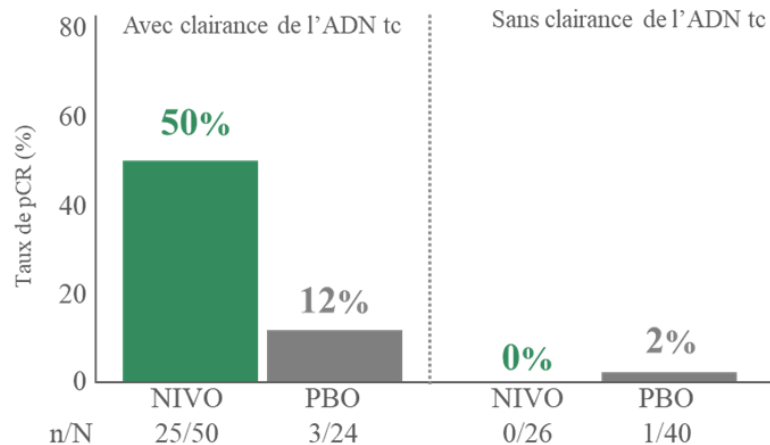
# Checkmate 77T

## Clairance de l'ADN tc

(du C1J1 de néoadjuvant à la fin du néoadjuvant)



## pCR selon la clairance de l'ADN tc

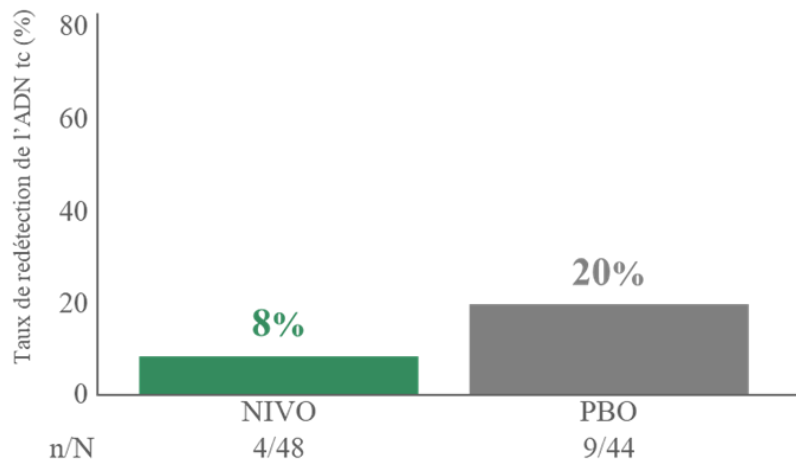


- Parmi les patients avec une clairance de l'ADN tc, le HR de la SSE était de 0.38 (IC95%, 0.16 - 0.88) ; les taux de SSE à 2 ans étaient de 81% (NIVO) vs 58% (PBO)
- Parmi les patients sans clairance de l'ADN tc, le HR de la SSE était 0.74 (IC95%, 0.39 - 1.42) ; les taux de SSE à 2 ans étaient de 50% (NIVO) vs 31% (PBO)

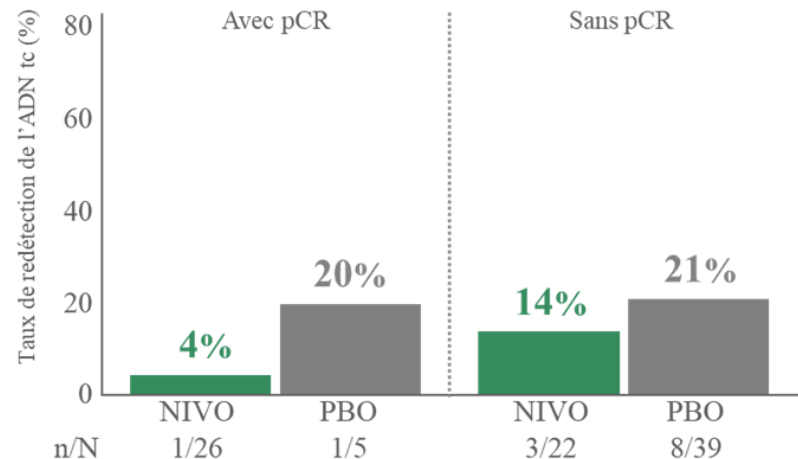
# Checkmate 77T

## Redétection de l'ADN tc

(du C1J1 d'adjuvant à la dernière évaluation disponible)

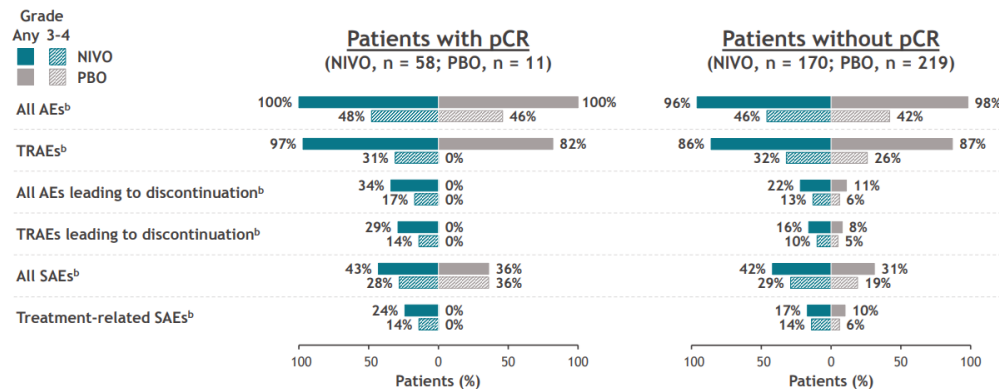


## Redétection de l'ADN tc selon la pCR



- Parmi les 48 patients sans ADN tc détectable au C1J1 dans le bras NIVO, 47 avaient reçu  $\geq 1$  dose de traitement adjuvant; tous les 44 patients dans le bras placebo avaient reçu  $\geq 1$  dose de traitement adjuvant.

# Checkmate 77T

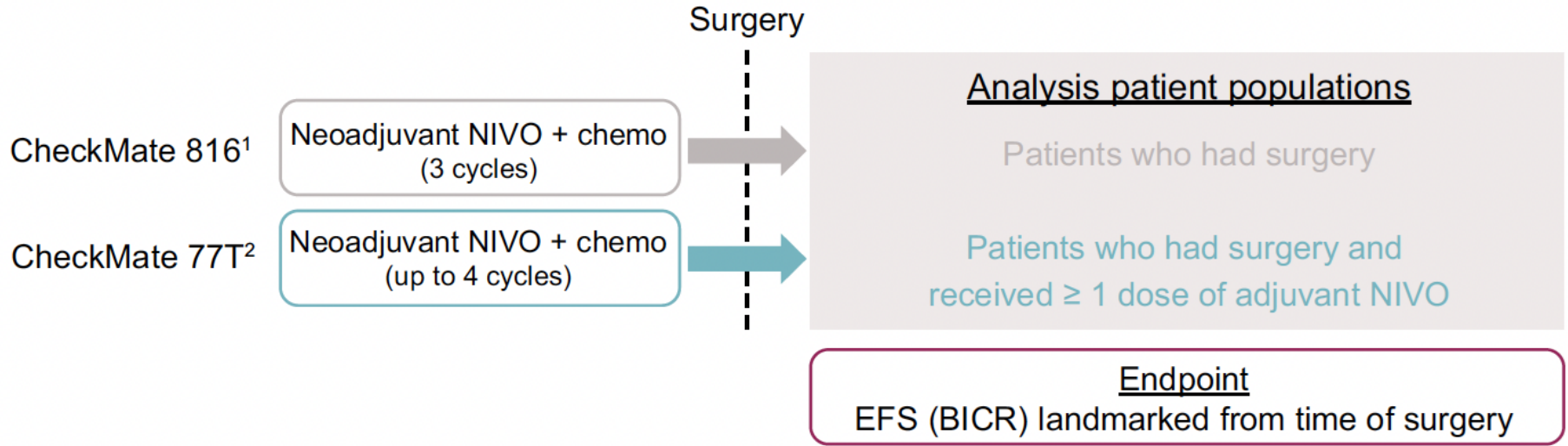


2 décès toxiques dans le groupe Nivolumab

## En résumé :

- **Efficacité clinique** : Le NIVO améliore la clairance du ctDNA, augmente la pCR et prolonge l'EFS, avec moins de récives en traitement adjuvant.
- **Sécurité** : Profil de tolérance stable, sans nouveaux signaux de toxicité.

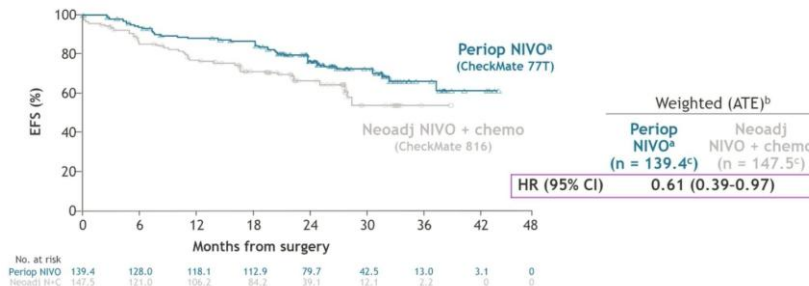
# Checkmate 77T Vs Checkmate 816



# Checkmate 77T Vs Checkmate 816

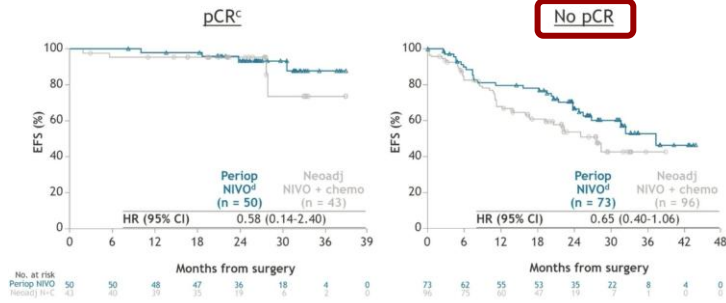
Perioperative vs neoadjuvant NIVO: Patient-level analysis

## Landmark EFS (BICR) from definitive surgery

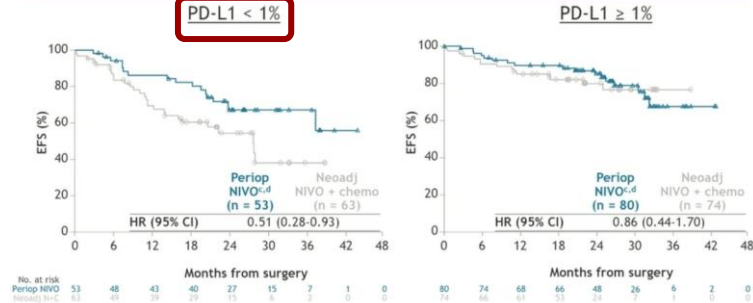


• HR (95% CI): ATT<sup>d</sup> weighted analysis, 0.56 (0.35-0.90); unweighted analysis, 0.59 (0.38-0.92)

## Landmark EFS<sup>a</sup> (analysis population) by pCR status<sup>a,b</sup>



## Landmark EFS (analysis population) by tumor PD-L1 expression<sup>a,b</sup>



# Conclusion

- Réel intérêt de l'adjuvant (étude BR-31) ?
- Marqueurs PD-L1 insuffisant, intérêt de l'ADN tumoral circulant pour la prédiction de la réponse pathologique
- Néoadjuvant (Nivolumab) actuellement disponible en AP.
- Besoin de nouveaux essais pour identifier qui profite du néo-adjuvant ou du péri-opératoire.



# ALINA

Stade IB ( $\geq 4$  cm)-IIIA opérés

*ALK+*

7<sup>ème</sup> édition de UICC/AJCC

**Autres critères d'inclusion :**

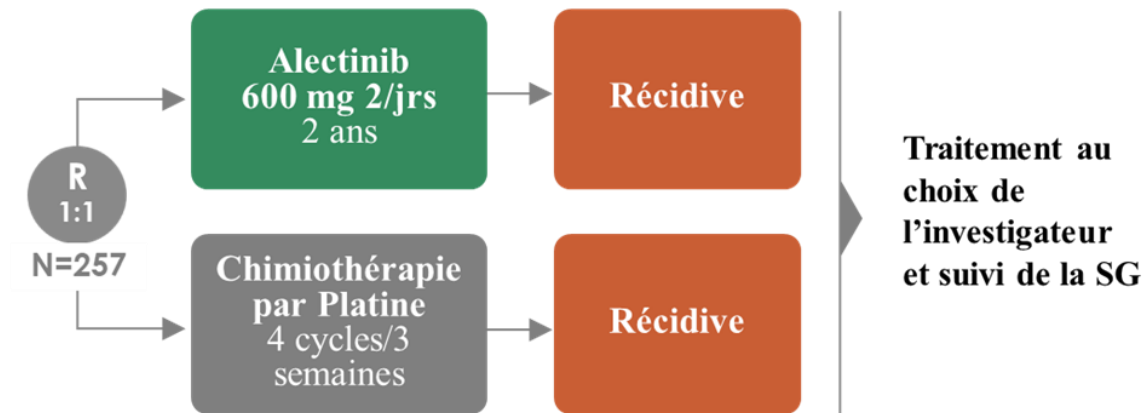
- ECOG PS 0/1
- Eligible à la chimiothérapie à base de sel de platine
- Naïf de traitement systémique

**Facteurs de stratification :**

- Stade : IB ( $\geq 4$  cm) vs II vs IA
- Ethnie : Asiatique vs non-Asiatique

## Critère principal

- DFS par investigateur, avec analyse hiérarchique  
Stade II-III ITT (Stade IB-IIIA)



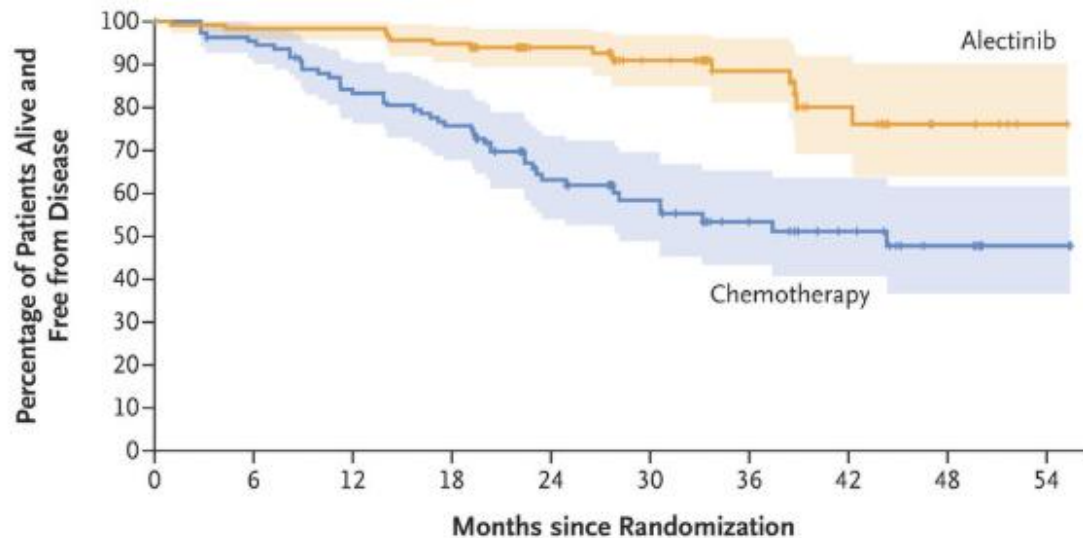
## Critères secondaires

- DFS cérébrale
- SG
- Tolérance

*B. J. Solomon et al., ESMO<sup>®</sup> 2024*

# ALINA

Patients with Stage II or IIIA Disease



**Median Disease-free Survival (95% CI)**  
mo  
**Alectinib** Not reached  
**Chemotherapy** 44.4 (27.8–NE)

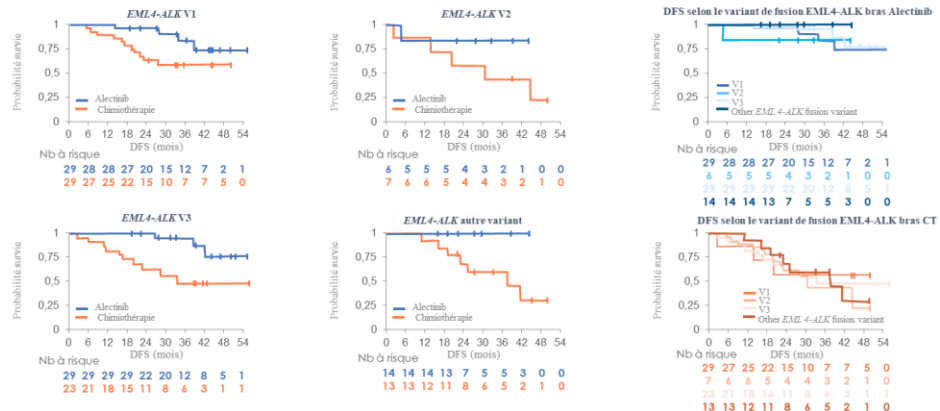
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.24 (95% CI, 0.13–0.45)  
 $P < 0.001$

**No. at Risk**

Alectinib	116	111	111	107	67	49	35	21	10	3
Chemotherapy	115	102	88	79	48	35	23	17	10	2

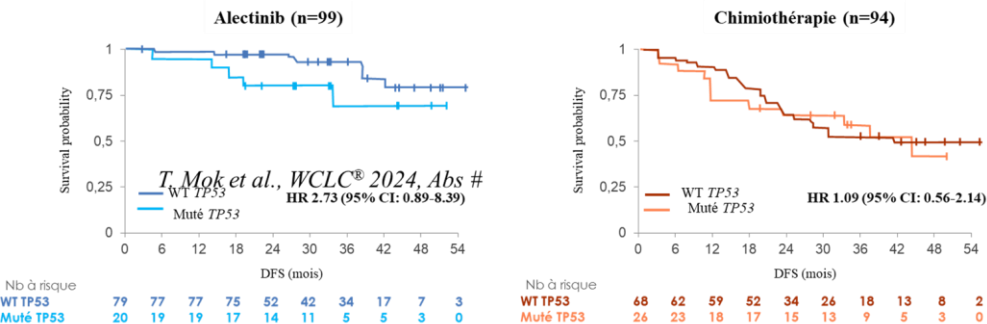
# ALINA

## DFS selon le variant de fusion EML4-ALK



⇒ Le bénéfice de l'alectinib a été confirmé quel que soit le type de variant de ALK

## DFS avec ou sans mutations TP53



⇒ les co-mutations de TP53 semble diminuer l'efficacité de l'alectinib.

B. J. Solomon et al., ESMO® 2024

CBNPC

**Stades Localement Avancés**

# LAURA

**Patients avec CBNPC *EGFR*<sup>m</sup> localement avancé non résécable sans progression durant ou après traitement par radio-chimiothérapie**

## Critères d'inclusion :

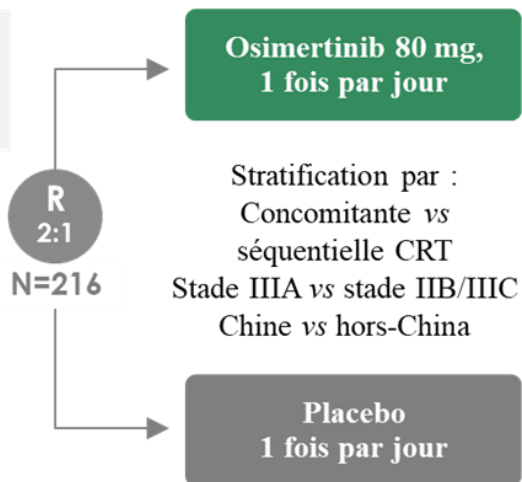
- ≥18 ans (Japon : 220)
- WHO PS 0/1
- CBNPC stade III localement avancé, non résécables
- Ex19del / L858R
- Intervalle maximum entre la dernière dose de CRT et la randomisation : 6 semaines

## Objectif principal :

- SSP évaluée par RIAI par RECIST v1.1 (analyse de sensibilité : SSP selon l'évaluation de l'investigateur)

## Objectifs secondaires :

- Temps jusqu'à progression métastatique / décès, SSP cérébrale



Durée de traitement jusqu'à progression confirmée par revue indépendante (RECIST v1.1), toxicité, ou autre critère d'arrêt

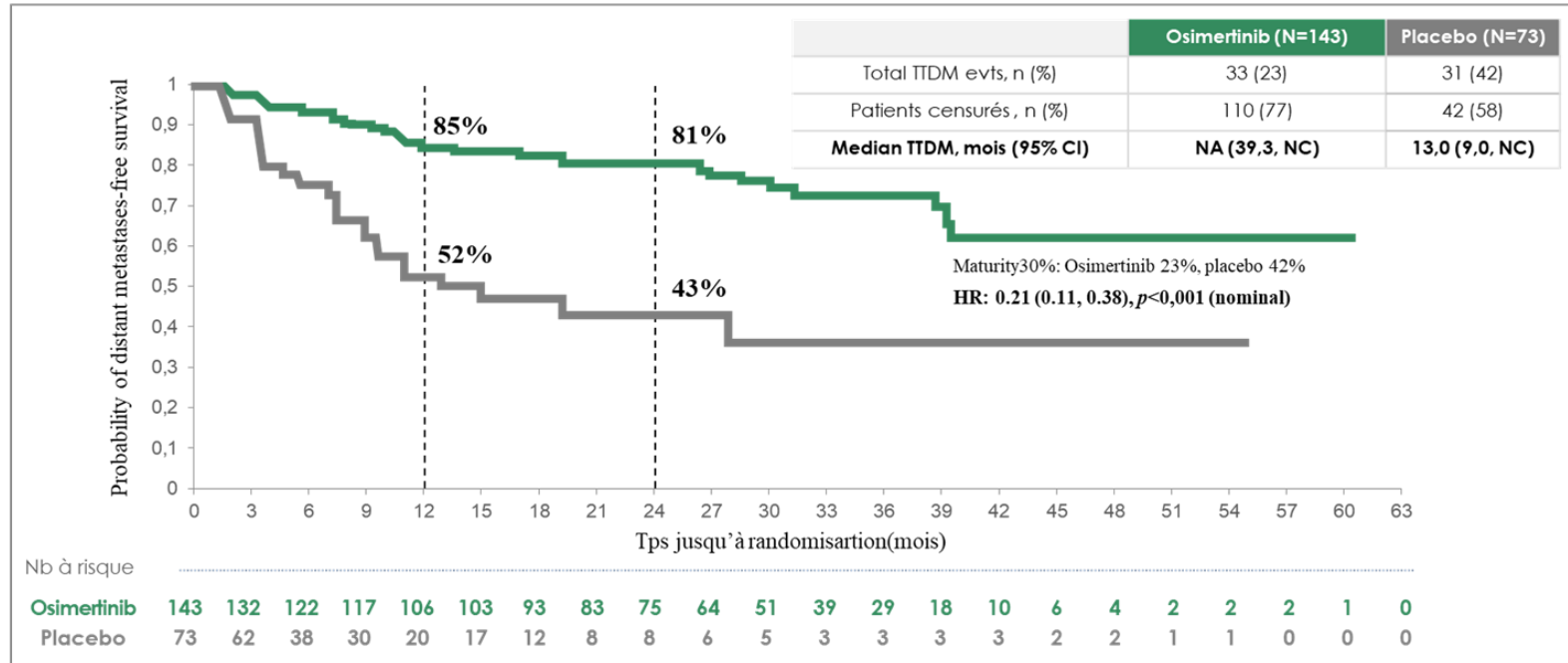
**L'osimertinib en ouvert après une progression confirmée par le BICR a été proposé aux deux groupes de traitement.**

## Evaluation tumorale :

- Scanner thoracique / IRM et IRM cérébrale
- A baseline, toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression évaluée par revue indépendante

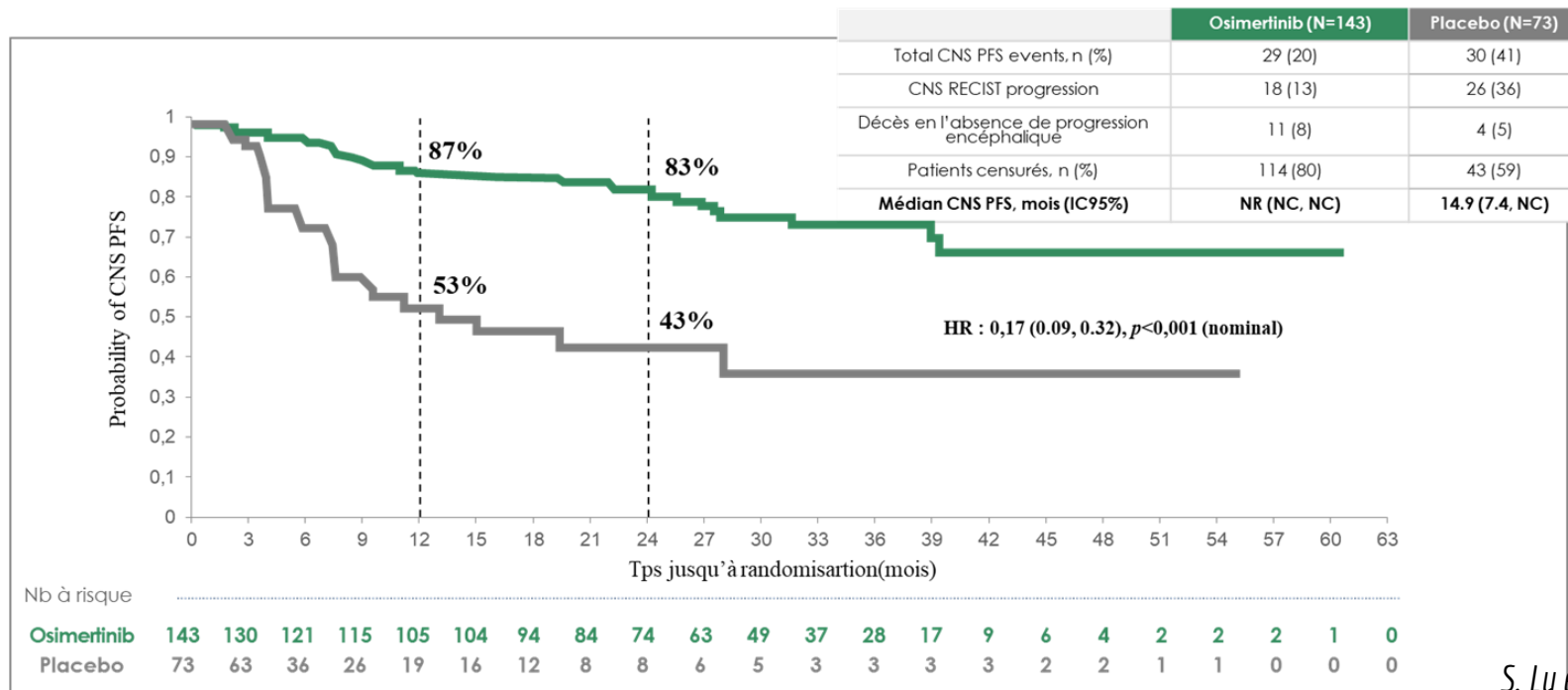
# LAURA

Temps jusqu'à progression métastatique / décès, par revue indépendante et en aveugle de l'imagerie (RIAI)



# LAURA

## Survie sans progression encéphalique, par RIAI par un neuro-radiologue



# LAURA



TTDM

L'osimertinib réduit de **79 %** le risque de métastases ou décès chez les patients atteints de NSCLC de stade III EGFR muté non résécable après RT-CT.

*TTDM (évalué par BICR) : HR 0,21 ; IC 95 % [0,11, 0,38] ;  $p < 0,001$*



CNS PFS

Amélioration significative de la PFS au niveau du SNC par rapport au placebo, avec une réduction de **83 %** du risque de progression dans le SNC ou de décès.

*CNS PFS (by neuroradiologist BICR) HR 0.17; 95% CI 0.09, 0.32;  $p < 0.001$*



CBNPC

**Stades métastatiques sans addiction oncogénique**

# EMPOWER-Lung 1

## Critères d'éligibilité

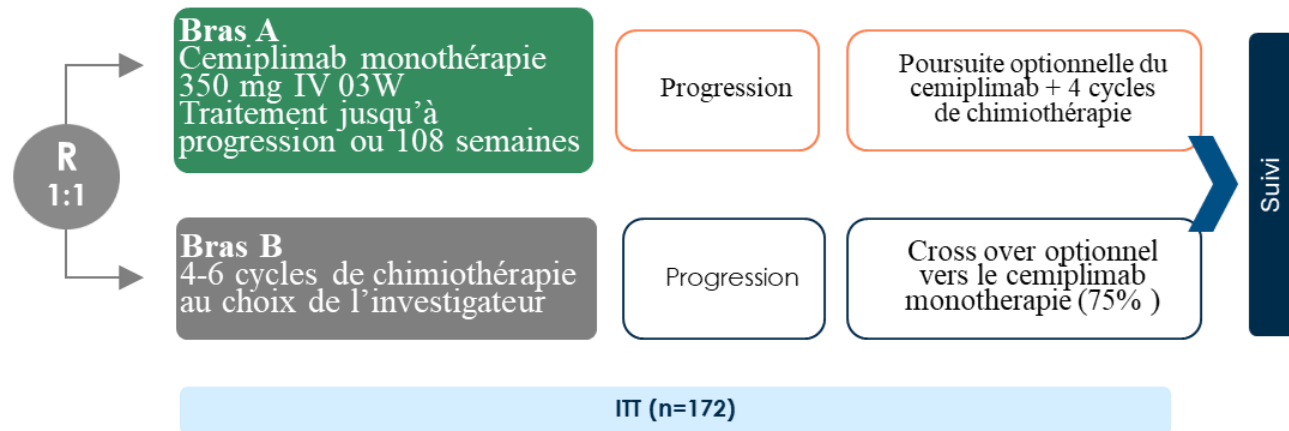
- CBNPC de stade avancé naïf de traitement- PD-L1  $\geq 50\%$
- Absence de mutations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*
- ECOG performance status 0 ou 1
- Les métastases cérébrales traitées, cliniquement stables et contrôlées ainsi que les hépatites B, C ou infection HIV étaient autorisées

## Facteurs de stratification

- Histologie (épidermoïde vs non épidermoïde)
- Region (Europe, Asie, ou ROW)

## Critères de jugement

- Principaux SG et SSP



population PD-L1  $\geq 50\%$  (N=565)

PDL1 testé par 22C3 assay

Analyse finale de la SG pré-spécifiée (476/712 events)

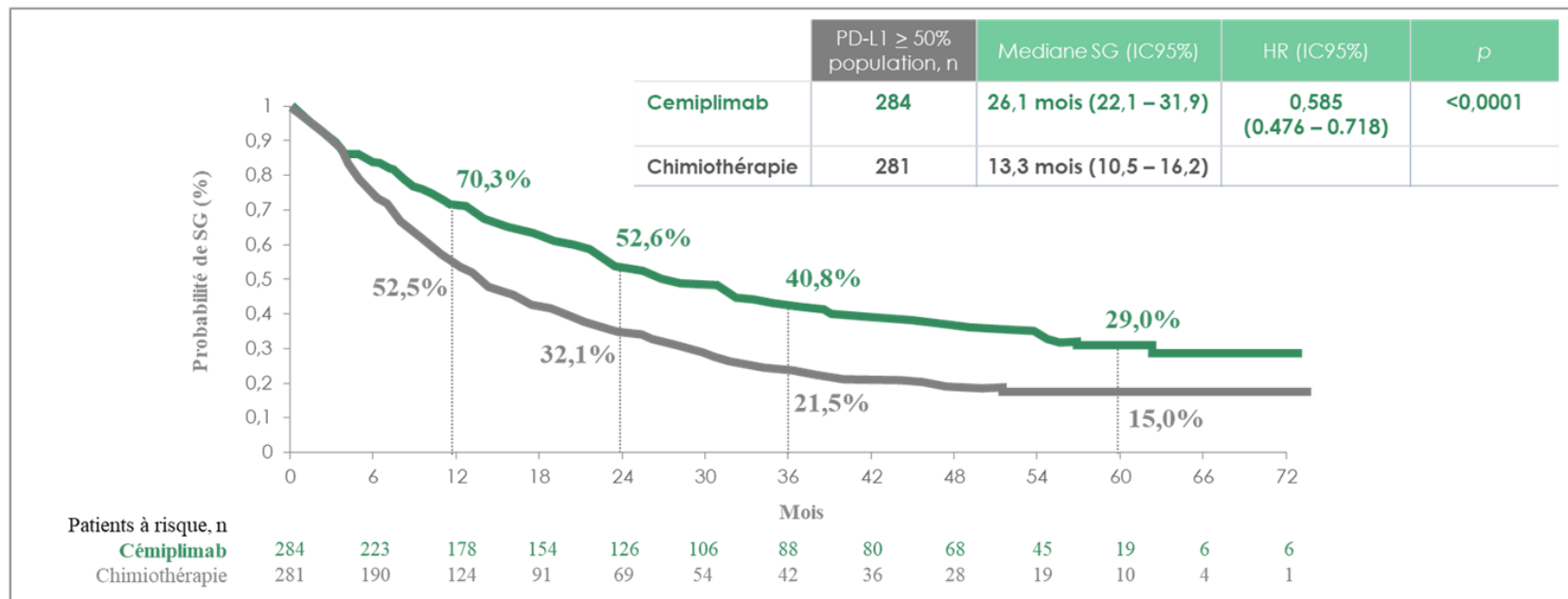
Arrêt des données au 16 Janvier 2024

Temps médian depuis la randomization jusqu'à l'arrêt des données: 59.6 mois (46.5-78.9)

## Présentation des données à 5 ans

# EMPOWER-Lung 1

## Analyse finale de la survie globale à 5 ans



Survie à 5 ans supérieure dans le bras cémipilimab (29%) vs chimiothérapie (15%)

# HARMONI-2

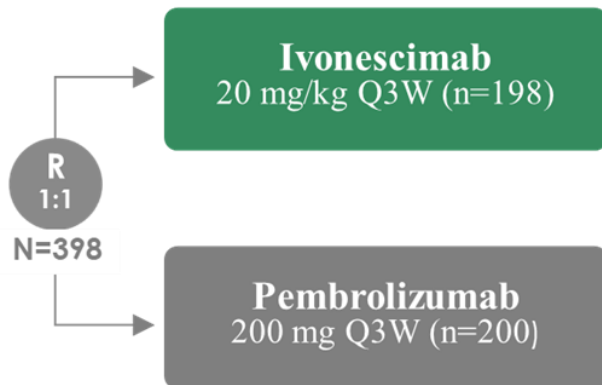
## Phase 3 randomisée en double aveugle

### Patient population

- CBNPC stade IIIB-IV
- Naïfs de traitement systémique
- Absence de mutation EGFR ou réarrangement ALK
- ECOG PS 0 or 1
- PD-L1 TPS  $\geq 1\%$

### Strafification

- Stade Clinique (IIIB/C vs IV)
- Histologie (SQ vs non-SQ)
- PD-L1 TPS ( $\geq 50\%$  vs 1-49%)

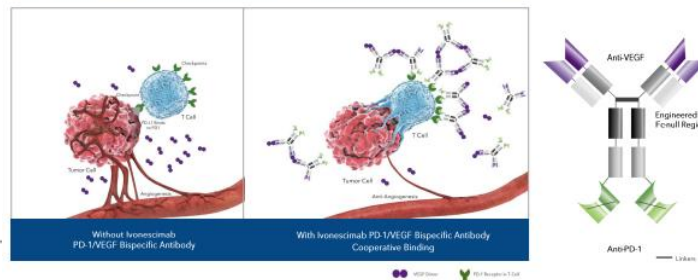


### Critères de jugement

- Principal : SSP par revue indépendante par RECIST v1.1
- Secondaires : SG, SSP par investigateurs, ORR, DoR, TTR et tolérance
- Exploratoire : QoL (qualité de vie)

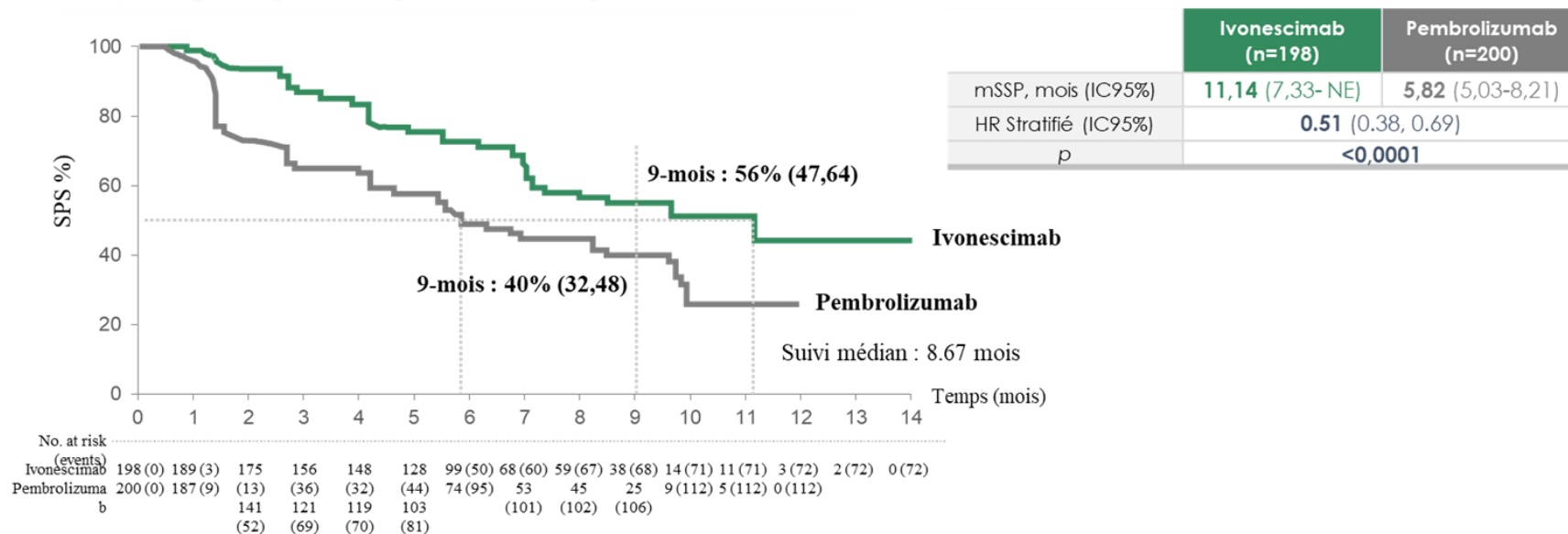
**Traitement jusqu'à absence de bénéfice clinique, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois**

**Ivonescimab: First-in-Class PD-1/VEGF Bispecific Antibody in Clinical Development**  
Brings two validated mechanisms in oncology<sup>1,2,3</sup> into ONE novel tetravalent molecule.



# HARMONI-2

## Objectif principal: SSP par revue indépendante



**Amélioration significative de la SSP avec l'Ivonescimab vs Pembrolizumab**  
**HR=0.51 et gain de 5,3 mois en mSSP**

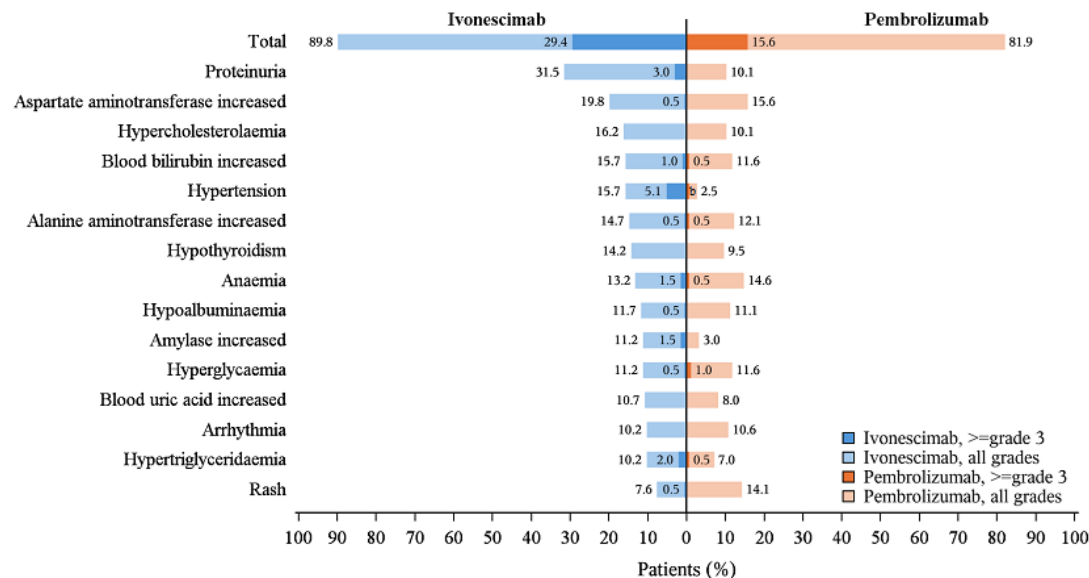
# HARMONI-2

Données de sécurité, n (%)		Ivonescimab (n=197)	Pembrolizumab (n=199)
EILT	EILT (tous grades)	177 (89,8)	163 (81,9)
	Grade ≥3	58 (29,4)	31 (15,6)
	EILT sévères	41 (20,8)	32 (16,1)
	Conduisant à l'arrêt du traitement	3 (0,5)	6 (3,0)
	Conduisant au décès	1 (0,5)	2 (1,0)

**L'Ivonescimab montre un profil de sécurité gérable, cohérent avec les précédentes études**

Données de sécurité, n (%)		Ivonescimab (n=90)	Pembrolizumab (n=91)
EILT dans le sous-groupe épidermoïde	EILT (tous grades)	77 (85,6)	73 (80,2)
	Grade ≥3	20 (22,2)	17 (18,7)
	EILT sévères	17 (18,9)	17 (18,7)
	Conduisant à l'arrêt du traitement	2 (2,2)	3 (3,3)
	Conduisant au décès	0	1 (1,1)

**L'Ivonescimab démontre un profil de sécurité acceptable chez les patients avec un carcinome épidermoïde**



# HARMONI-2

- Amélioration significative de la SSP (revue indépendante) vs pembrolizumab dans les CBNPC en première ligne métastatique : **médiane de SSP 11,1 mois vs 5,8 mois ; HR 0.51;  $p<0,0001$**
- Bénéfice quelque soit le sous-groupe (PD-L1 et histologique)
- Supériorité du taux de réponse (50% vs 38,5%) et du taux de contrôle (89,9% vs 70,5%)

CBNPC

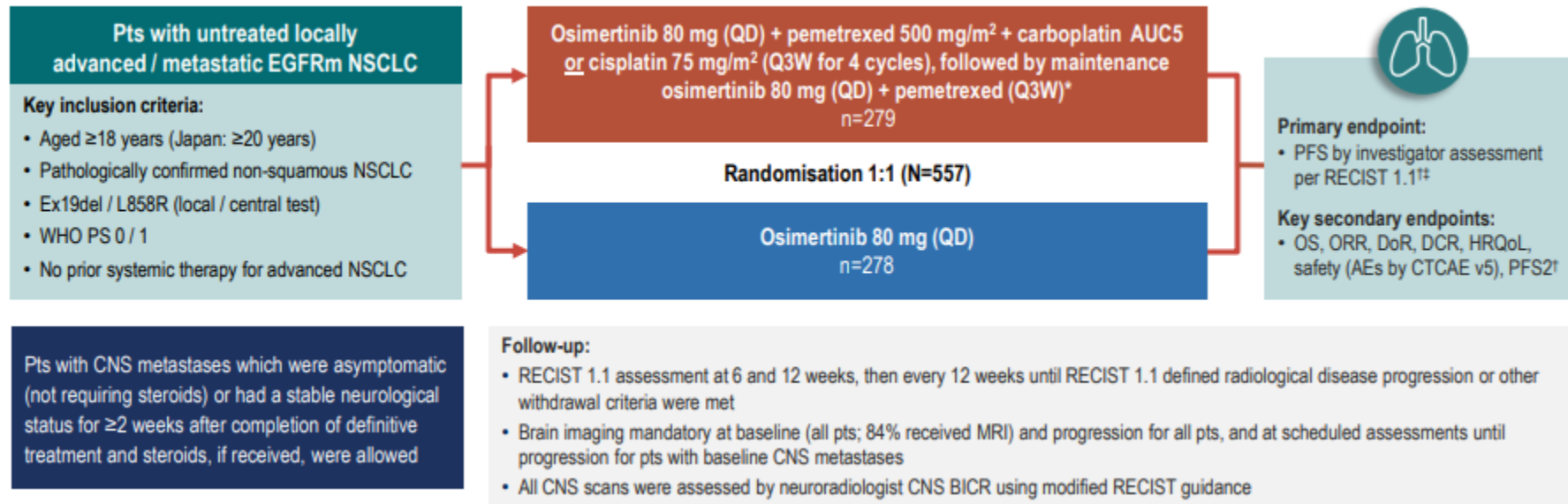
**Stades métastatiques avec addiction oncogénique**



# MUTATION EGFR :

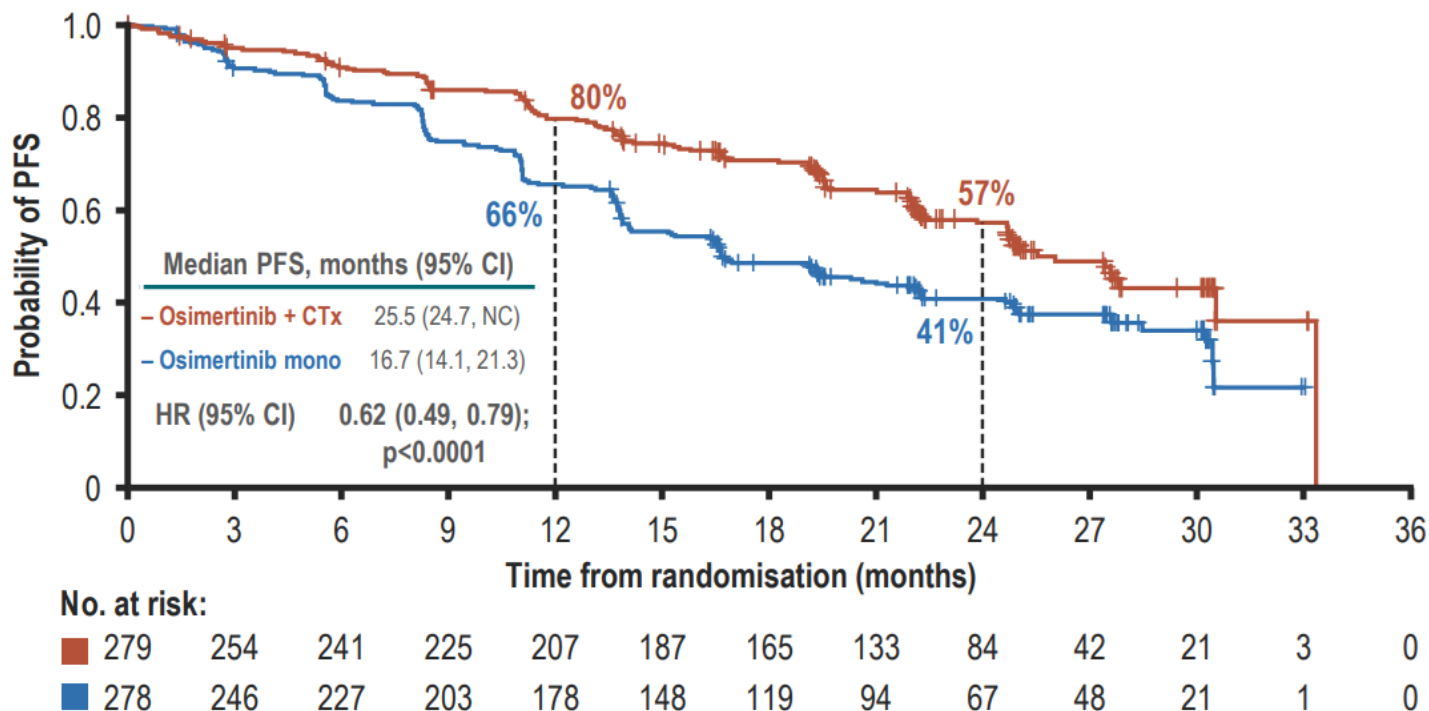
- Mariposa/Mariposa 2
- Flaura-2
- Papillon

# FLAURA 2

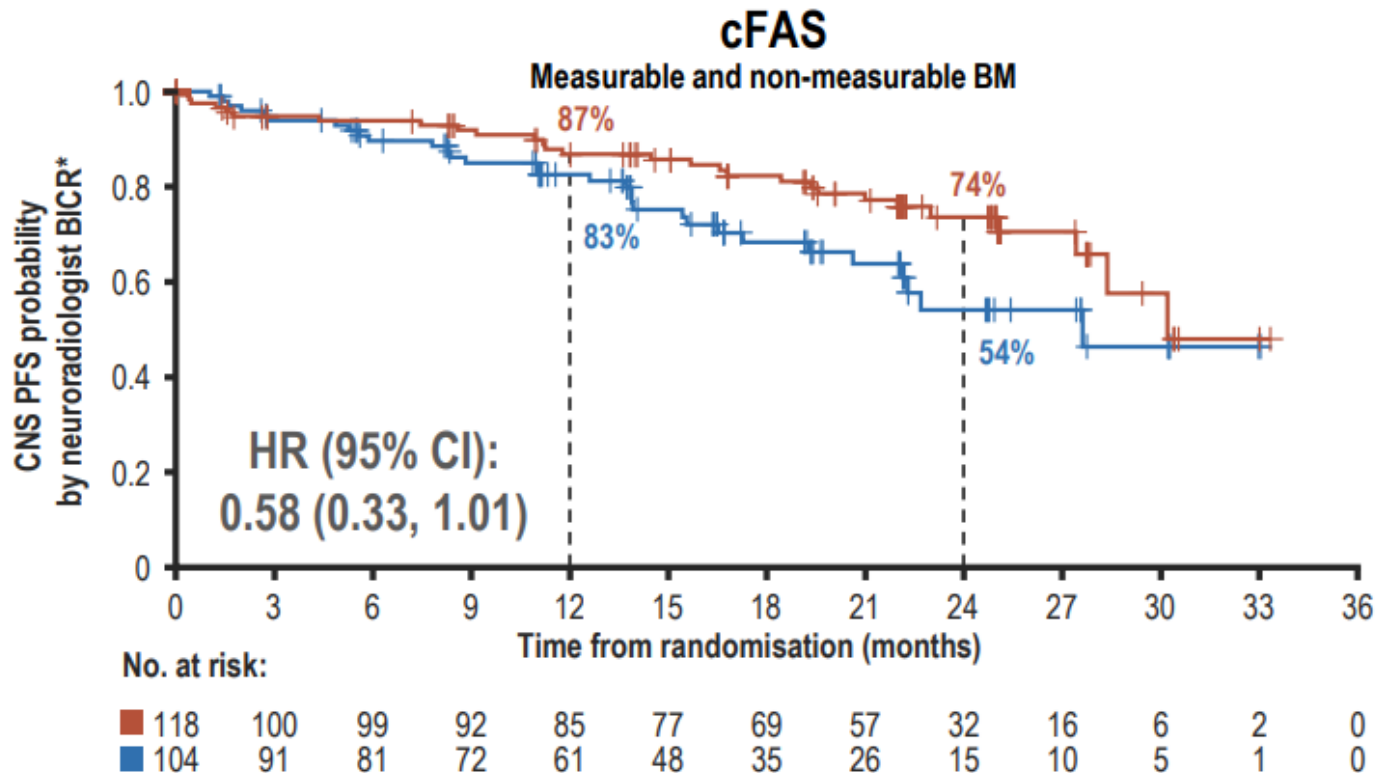


# FLAURA 2

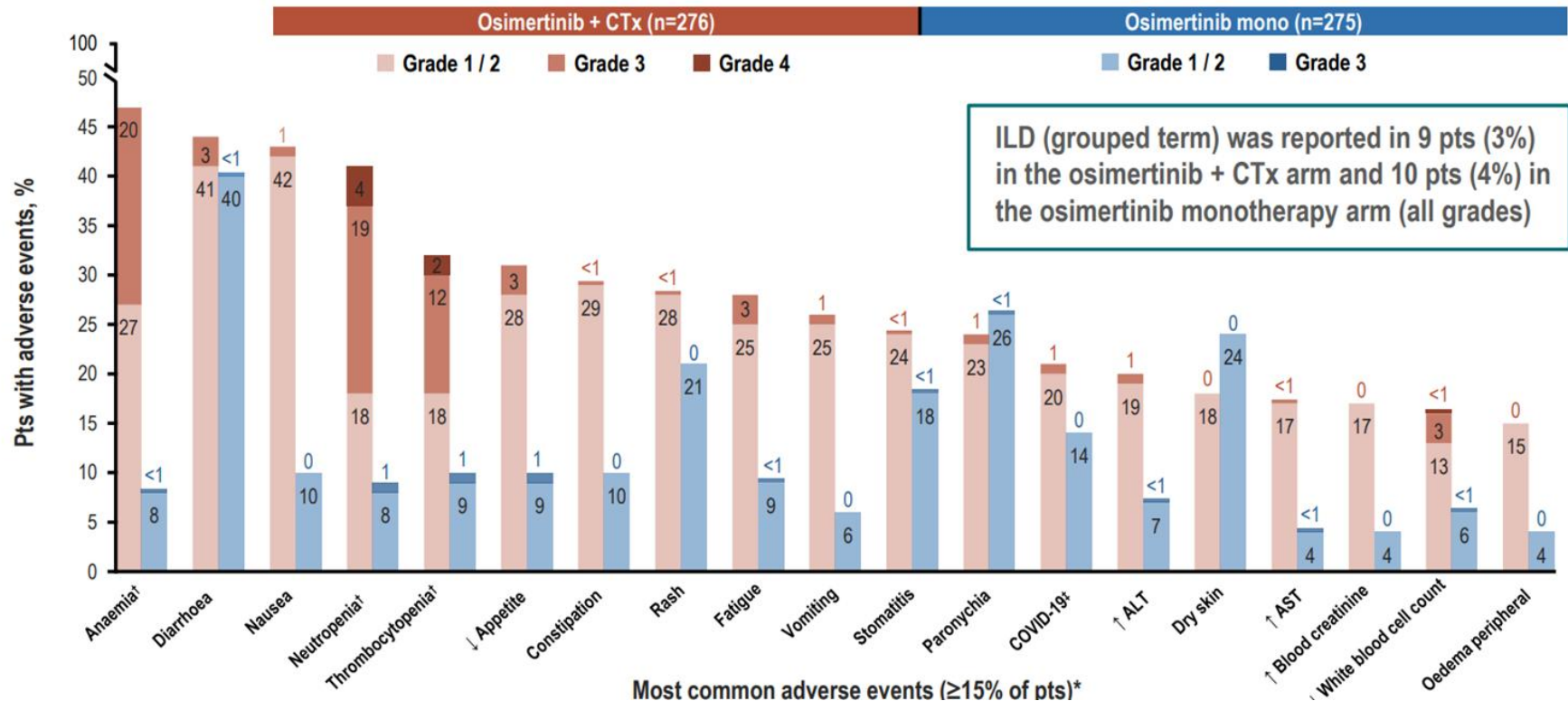
## PFS per investigator assessment



# FLAURA 2



# FLAURA 2



# FLAURA 2

## CNS (Système nerveux central)

- Réduction du risque de progression ou de décès liés aux métastases cérébrales
- Augmentation du taux de réponses complètes des métastases cérébrales
- Amélioration de la durabilité des réponses dans le CNS

**Sécurité :** la fréquence et la gravité des effets indésirables (AEs) étaient les plus élevées pendant l'induction par la double chimiothérapie à base de platine

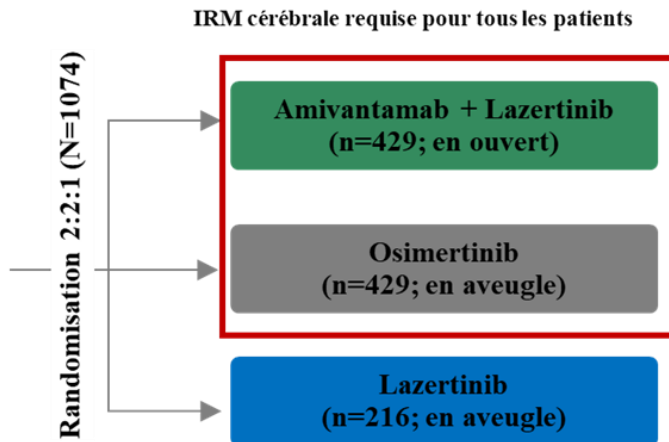
# MARIPOSA

## Critères d'inclusion

- CBNPC localement avancé ou métastatique
- Patients naïfs de traitement au stade métastatique
- Mutation *EGFR* Ex19del ou L858R
- ECOG PS 0 ou 1

## Facteurs de stratification

- Type de mutation *EGFR* (Ex19del ou L858R)
- Ethnie asiatique
- Présence de métastases cérébrales (oui ou non)



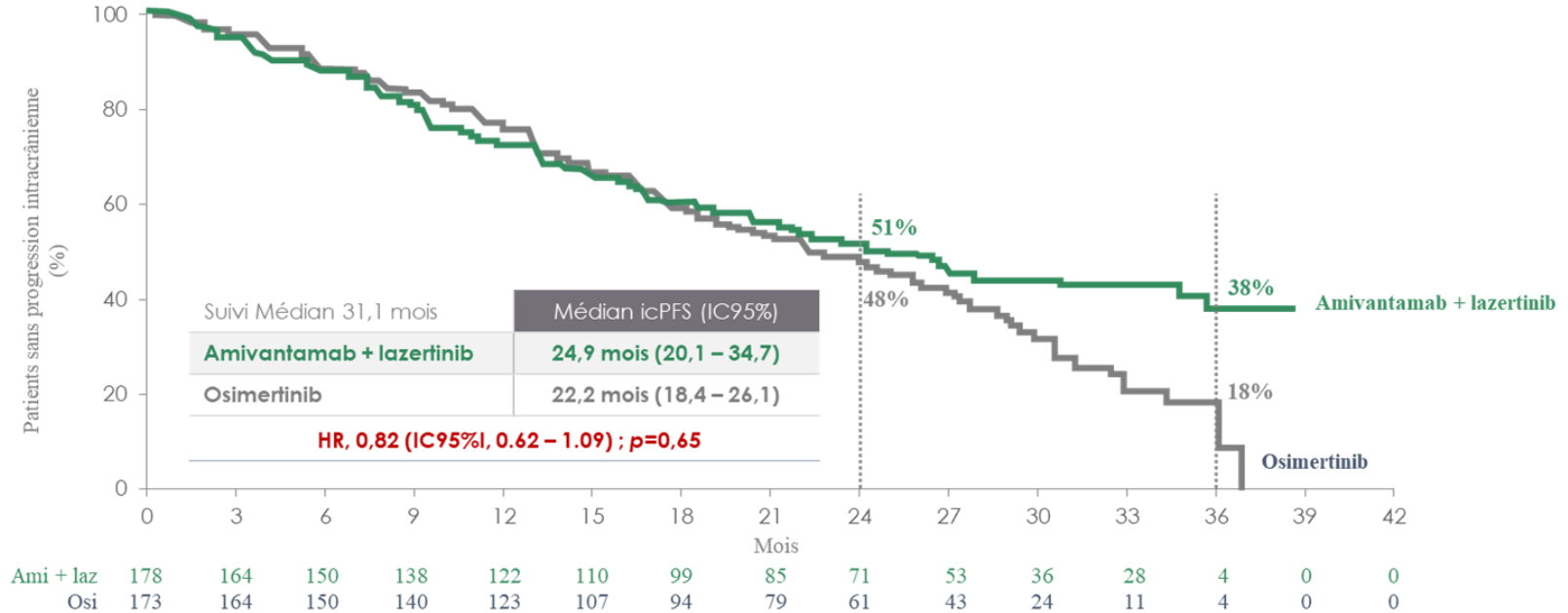
## Critère de jugement principal :

- SSP par BICR et RECIST V1.1 : **Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib**

## Critères de jugement rapportés dans cette présentation :

- PFS intracrâniale (icPFS)
- DoR intracrâniale (icDoR)
- ORR intracrâniale (icORR)
- Temps jusqu'à l'arrêt du traitement (TTD)
- Temps jusqu'à thérapie ultérieure (TTST)
- PFS après thérapie ultérieure (PFS2)
- Survie globale

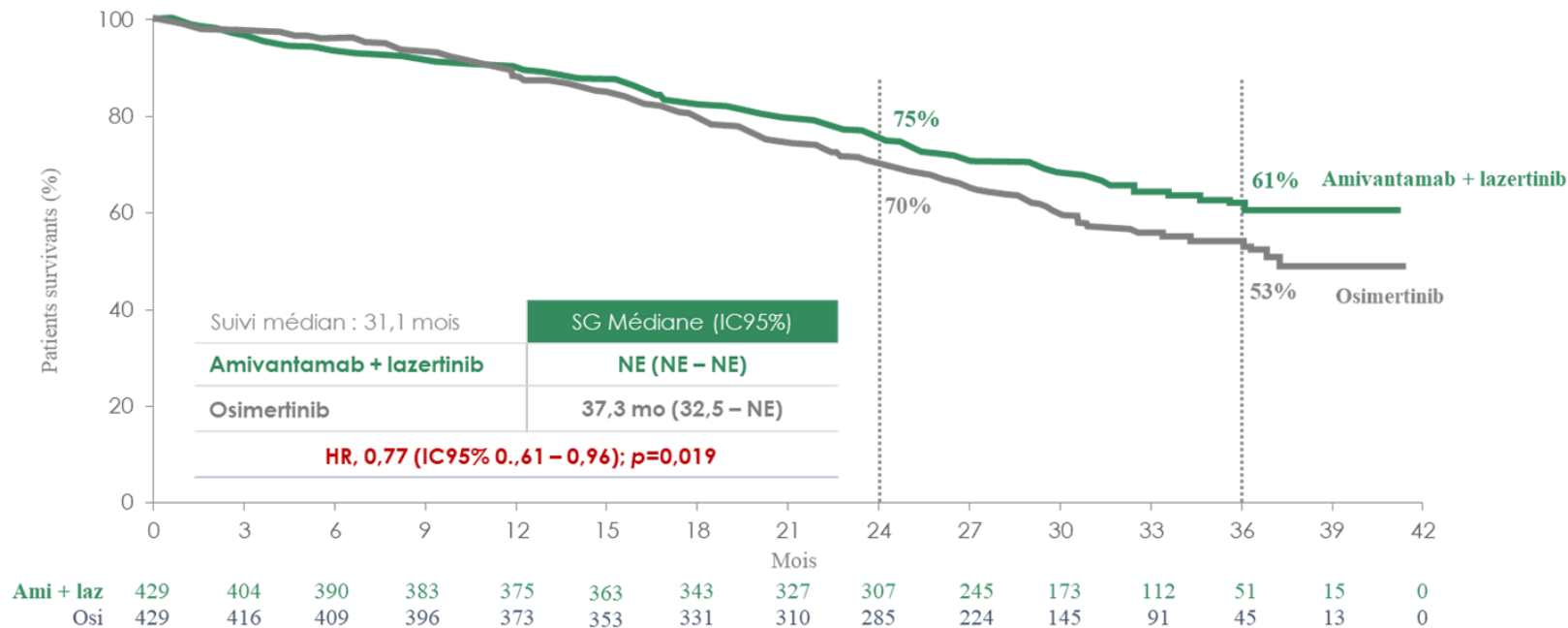
# MARIPOSA : SSP intracrânienne



SSP intracrânienne doublée dans le bras amivantamab + lazertinib vs osimertinib (38% vs 18%)

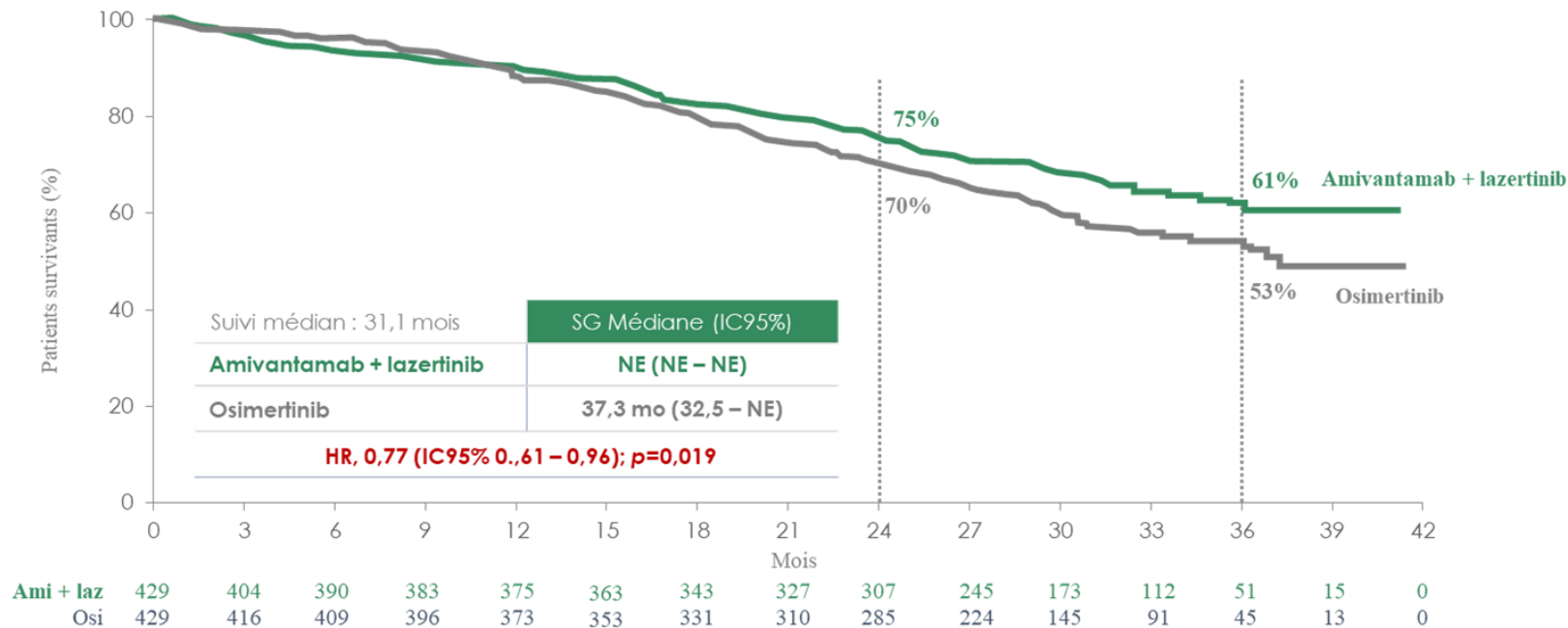


# MARIPOSA : SG



Les courbes de survie globale se séparent précocement et s'élargissent dans le temps au bénéfice de l'association amivantamab + lazertinib avec 61% des patients vivants à 3 ans vs 53% avec l'osimertinib

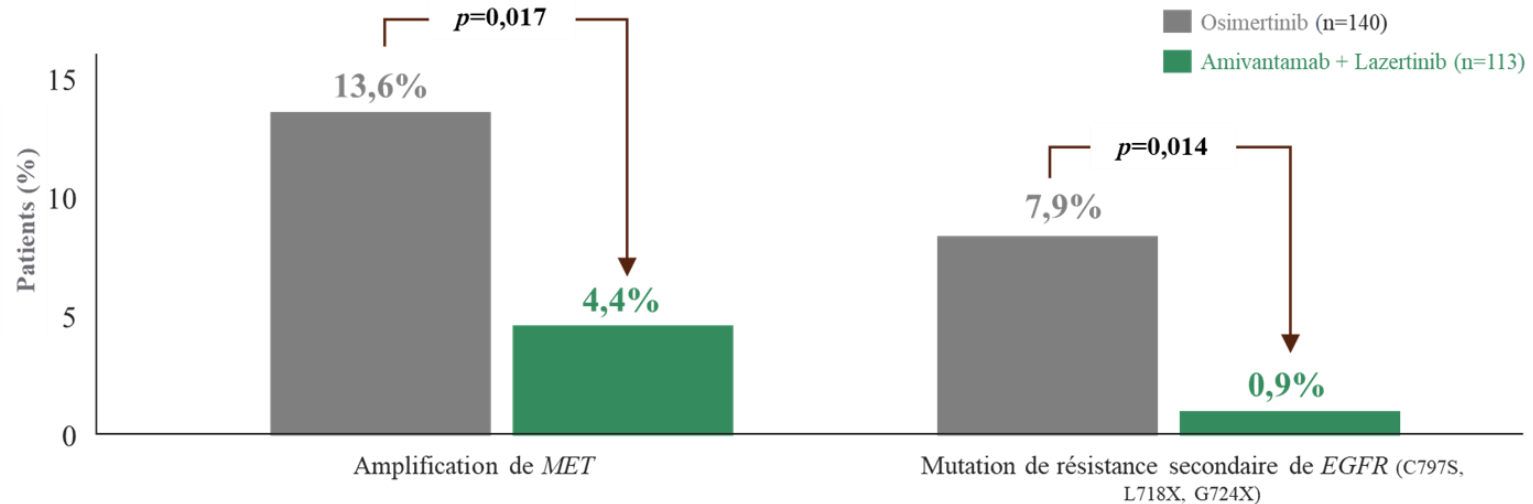
# MARIPOSA : SG



Les courbes de survie globale se séparent précocement et s'élargissent dans le temps au bénéfice de l'association amivantamab + lazertinib avec 61% des patients vivants à 3 ans vs 53% avec l'osimertinib

# MARIPOSA-NGS

## Mécanismes de résistance acquise liés à MET et EGFR

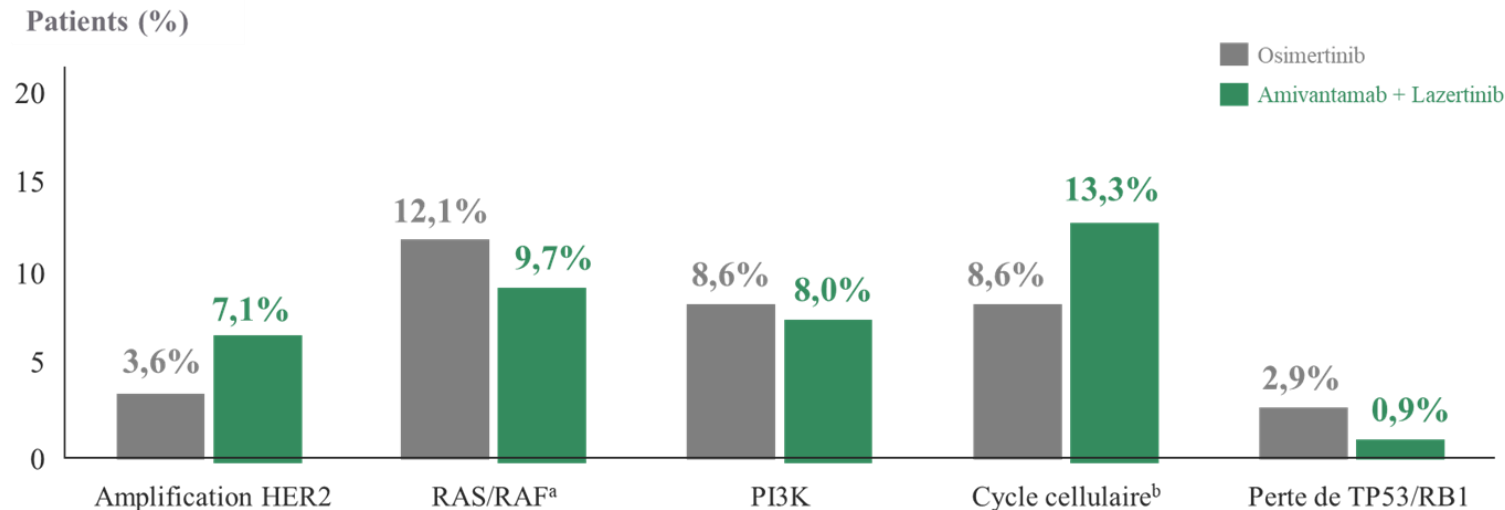


**Amplifications acquises de MET ~ 3 fois moins fréquentes et mutations de résistance de EGFR ~ 8 fois moins fréquentes avec ami + lazertinib vs osi**

a. 9.3% of patients in the osimertinib arm had focal MET amplifications vs 1.8% in the amivantamab + lazertinib arm MET amplifications are defined as >2.2 copy number alterations.

# MARIPOSA - NGS

## Mécanismes de résistance indépendants de MET/EGFR



Pas d'augmentation significative d'autres voies d'échappement moléculaires avec ami/lazer

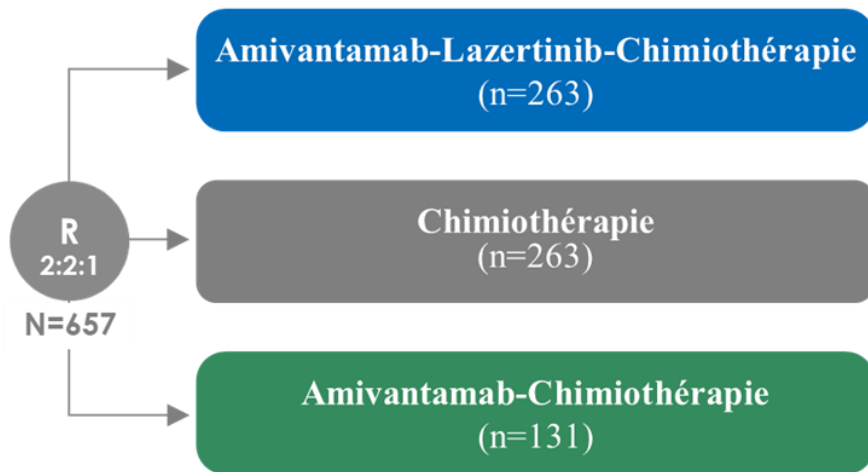
Plus faible taux (0.9%) de perte de *TP53/RB1* (associé aux transformations en CPC)<sup>1</sup>

<sup>a</sup>. Includes BRAF and KRAS | <sup>b</sup>. Includes CCNE1, CDKN2A, CDK4, CDK6, and CCND2.  
<sup>1</sup>. Offin M. et al., J Thorac Oncol. 2019;14(10):1784-1793.

# MARIPOSA-2

## Critères d'éligibilité

- CBNPC localement avancé ou métastatique
- *EGFR Ex19del* ou **L858R**
- *A progression sous Osimertinib (en ligne précédente)*
- PS 0/1



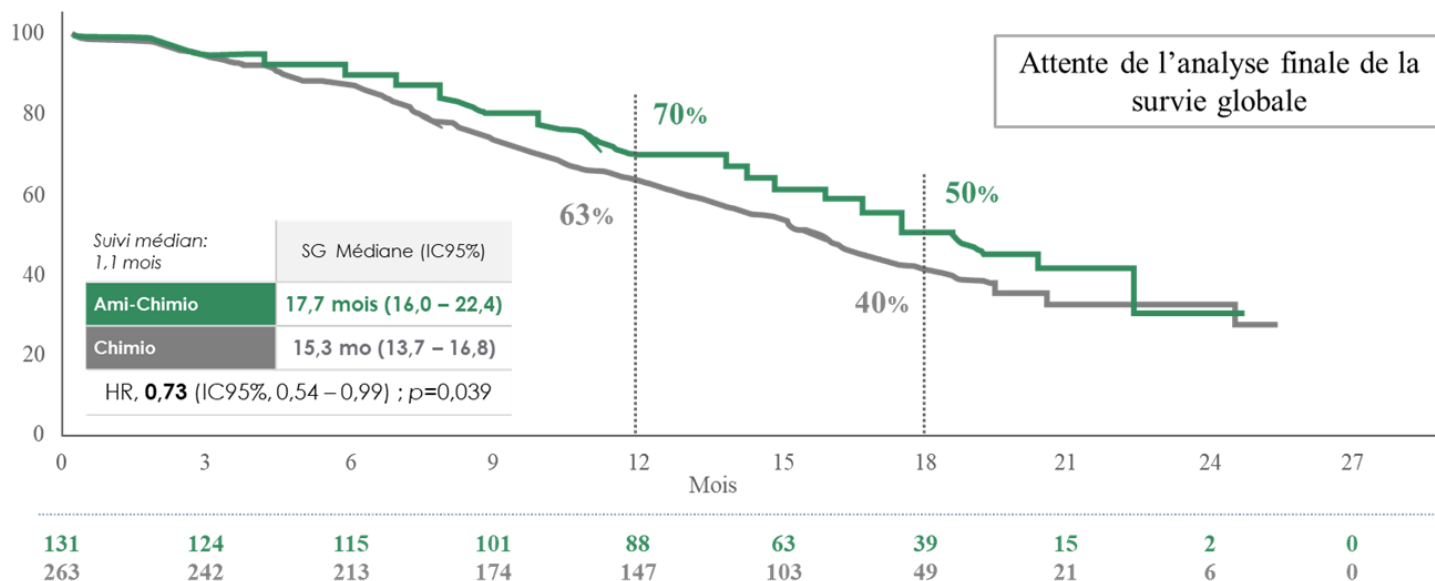
## Critère principal : PFS

## Critères secondaires et exploratoires :

- Survie Globale (SG)
- Temps jusqu'à progression symptomatique (TTSP)
- Temps jusqu'à arrêt de traitement (TTD)
- Temps jusqu'au traitement ultérieur (TTST)
- SSP après la ligne ultérieure (PFS2)

# MARIPOSA-2

Ami + CT continue d'apporter un bénéfice en survie globale (tendance, non significatif) vs chimio

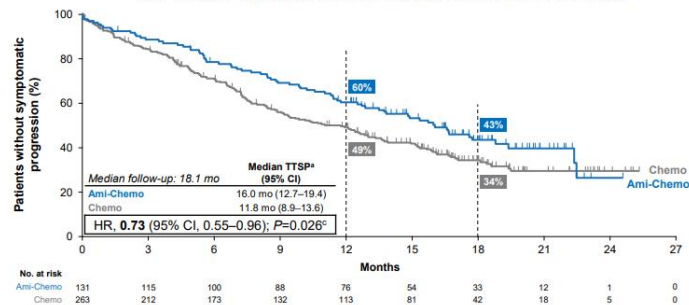


Selon une analyse de Landmark, le taux de SG à 18 mois était de **50%** pour ami + chimio vs **40%** pour la chimiothérapie seule

# MARIPOSA-2

## Time to Symptomatic Progression<sup>a</sup>

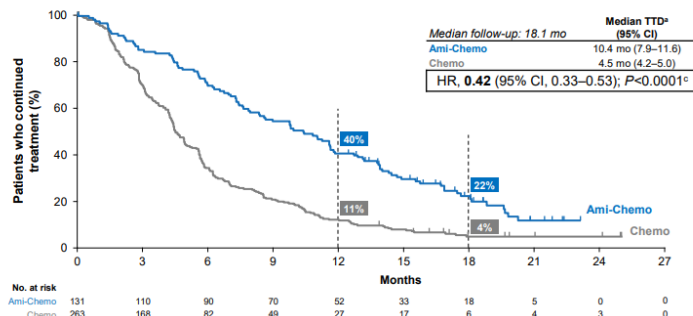
TTSP was significantly improved with amivantamab-chemotherapy vs chemotherapy<sup>b</sup>



27% reduction in the risk of symptomatic progression with amivantamab-chemotherapy vs chemotherapy

## Time to Treatment Discontinuation<sup>a</sup>

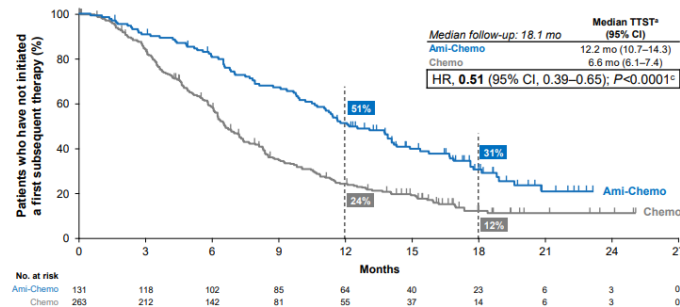
TTD was significantly prolonged with amivantamab-chemotherapy vs chemotherapy<sup>b</sup>



For amivantamab-chemotherapy, ~5-fold more patients remained on treatment at 18 months vs chemotherapy

## Time to Subsequent Therapy<sup>a</sup>

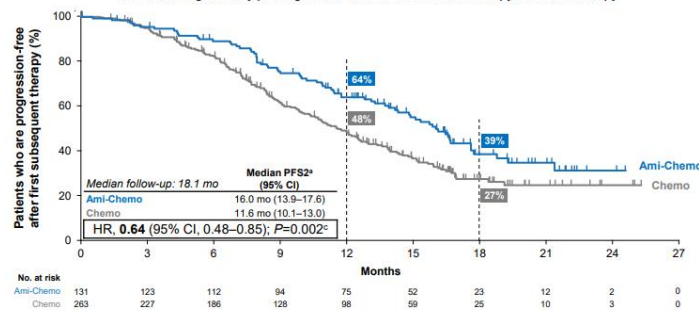
TTST was significantly prolonged with amivantamab-chemotherapy vs chemotherapy<sup>b</sup>



Median TTST was ~2-fold longer with amivantamab-chemotherapy vs chemotherapy (12.2 vs 6.6 mo)

## PFS After First Subsequent Therapy<sup>a</sup>

PFS2 was significantly prolonged with amivantamab-chemotherapy vs chemotherapy<sup>b</sup>



18-month landmark PFS2 was 39% for amivantamab-chemotherapy vs 27% for chemotherapy

# PAPILLON

## Critères d'éligibilité :

- Patients naïf de traitement
- Localement avancé ou métastatique
- Insertion exon 20 de l'EGFR

Amivantamab - Chimiothérapie

Chimiothérapie

Crossover :  
Amivantamab

*CJP :*

- *PFS by BICR*

*CJS :*

- *TTSP*
- *QOL*

## Dosing (in 21-day cycles)

**Amivantamab:** 1400 mg (1750 mg if  $\geq 80$  kg) for the first 4 weeks, then 1750 mg (2100 mg if  $\geq 80$  kg) every 3 weeks starting at Week 7 (first day of Cycle 3)

## **Chemotherapy on the first day of each cycle:**

- **Carboplatin:** AUC5 for the first 4 cycles
- **Pemetrexed:** 500 mg/m<sup>2</sup> until disease progression

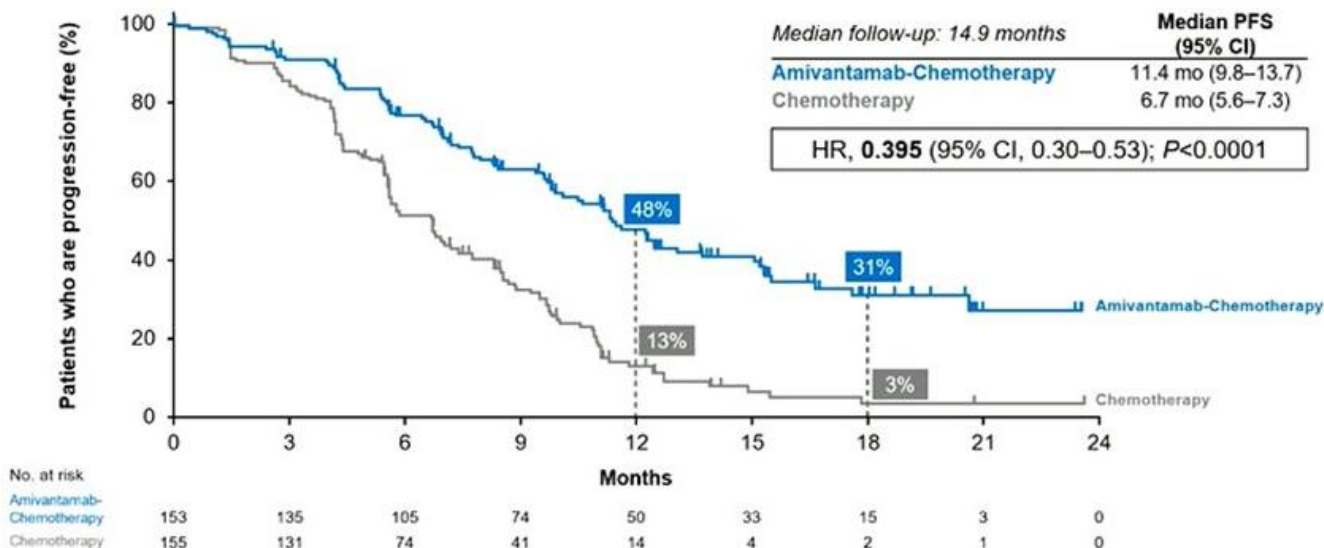


# PAPILLON



## Primary Endpoint: Progression-free Survival by BICR

*Amivantamab-chemotherapy reduced risk of progression or death by 60%*

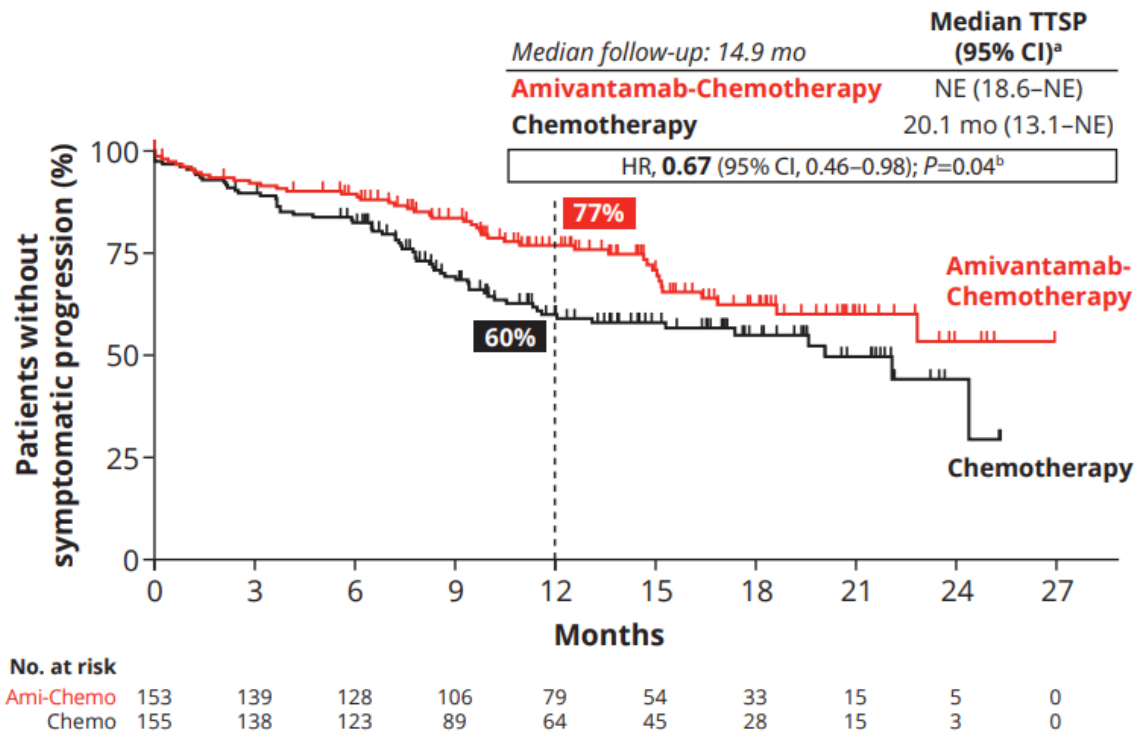


**Consistent PFS benefit by investigator: 12.9 vs 6.9 mo (HR, 0.38; 95% CI, 0.29–0.51;  $P < 0.0001^a$ )**

<sup>a</sup>Nominal  $P$  value; endpoint not part of hierarchical hypothesis testing. BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; mo, months; PFS, progression-free survival.



# PAPILLON



<sup>a</sup>Median TTSP of the ITT population with 95% CIs calculated using the Kaplan-Meier method. <sup>b</sup>HR with 95% CI calculated using a stratified Cox regression model;  $P$  value calculated using a stratified log-rank test.

Ami-Chemo, Amivantamab-Chemotherapy; Chemo, Chemotherapy; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; NE, not estimable; TTSP, time to symptomatic progression.

# Tolérance



# COCOON ET SKIPPIRR



**Arm A: amivantamab + lazertinib  
+ enhanced dermatologic management  
(n=90)**

Prophylactic  
antibiotics

Weeks 1–12  
Oral doxycycline  
or minocycline  
100 mg BID

Weeks 13–52  
Topical clindamycin  
lotion 1% on scalp  
QD before bedtime

Paronychia  
prophylaxis

Chlorhexidine 4%  
on the fingernails and toenails QD

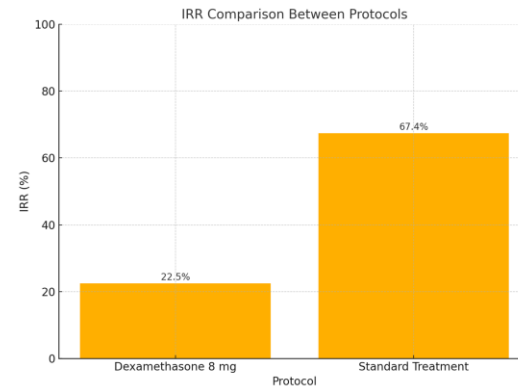
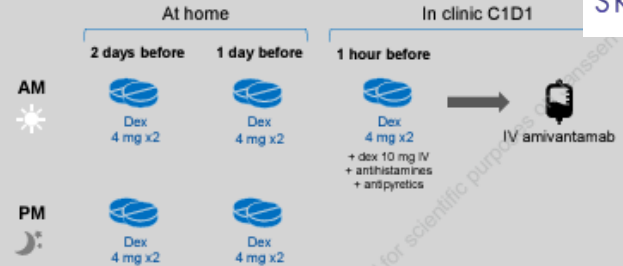
Skin  
moisturization

La Roche Posay Lipikar AP+M Moisturizer  
on the body and face at least QD

**Arm B: amivantamab + lazertinib  
+ standard dermatologic management  
(n=90)**



## Prophylactic Schedule



# Conclusion

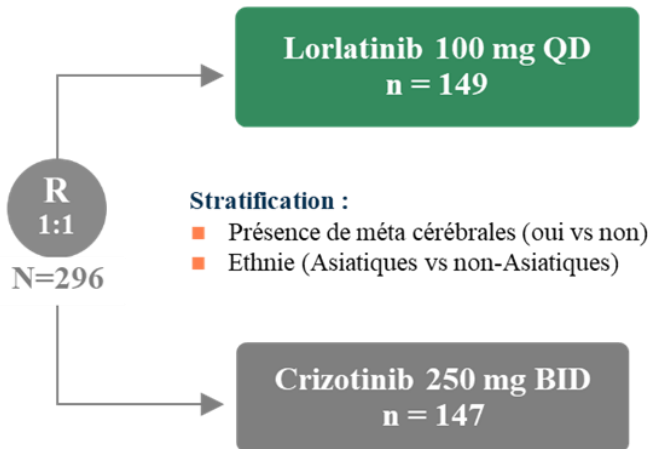
- Mutation EGFR insertion Exon 20 = 1ere ligne Amivantamab + chimiothérapie **AP**
- Mutation EGFR Ex19del ou L858R = 2eme ligne et + par Amivantamab + chimiothérapie **AP**
- Toxicité importante : importance des soins de support.
- Bénéfice du sous-cutané ? essai PALOMA

Réarrangement ALK

# CROWN

## Critères d'éligibilité

- CBNPC Stade IIIB/IV ALK+
- Pas de traitement systémique antérieur
- ECOG PS 0-2
- Méta SNC autorisée si asymptomatiques ou prétraitées
- ≥1 lésion extracrâniale mesurable



**Pas de cross over autorisé**

## Analyses

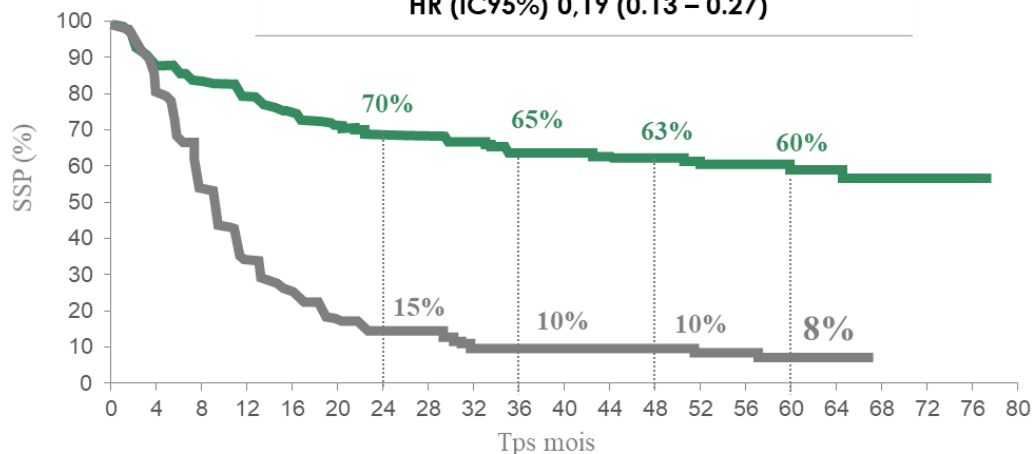
**Data cutoff : 31 Octobre 2023**

- SSP par investigateurs
- ORR et IC ORR par investigateurs
- DOR et IC DOR par investigateurs
- IC TTP par investigateurs
- Safety
- Analyses de biomarqueurs

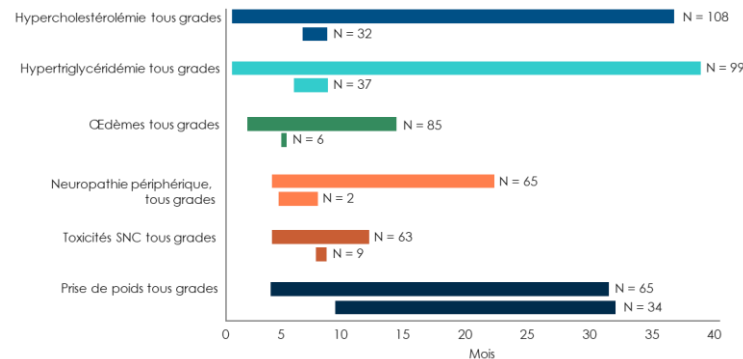
# CROWN

	Lorlatinib (n=149)	Crizotinib (n=147)
Evènements, n	55	115
SSP, médiane (IC95%), mois	NA (64,3-NA)	9,1 (7,4-10,9)
HR (IC95%) 0,19 (0.13 – 0.27)		

Dans l'essai CROWN, avec un suivi médian de 60,2 mois, la médiane de SSP n'est pas atteinte dans le bras lorlatinib (95% CI, 64.3 mois-NR).



Lorlatinib	149	126	118	111	103	96	93	89	87	81	81	79	77	74	67	45	26	14	4	1	0
Crizotinib	147	107	70	42	30	19	16	16	11	10	9	9	9	8	6	4	2	0	0	0	0

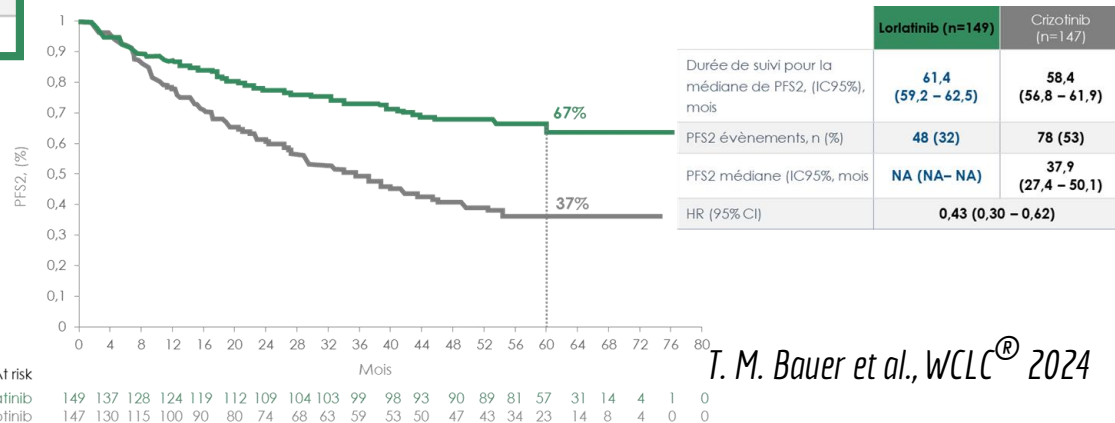




# CROWN : Caractéristiques des progressseurs sous Lorlatinib et traitements anticancéreux ultérieurs

Profil moléculaire, n (%)	Progressseurs précoces (n=28)	Non progressseurs (n=45)
<b>Statut ALK positif confirmé</b>	14 (50)	35 (78)
EML4-ALK variant 1	6 (21)	10 (22)
EML4-ALK variant 2	0	5 (11)
EML4-ALK variant 3	5 (18)	11 (24)
EML4-ALK other variant	3 (11)	7 (16)
Autre ALK fusion	0	2 (4)
<b>Statut ALK positif non confirmé</b>	14 (50)	10 (22)
<b>Détection mutation TP53</b>	16 (57)	10 (22)

La PFS2 montre un bénéfice clinique prolongé dans le bras lorlatinib vs crizotinib



T. M. Bauer et al., WCLC® 2024

ROS- 1

# TRIDENT-1 Repotrectinib

## Critères d'inclusion:

- Localement avancé/métastatique
- Fusions ROS-1/NTRK
- Métastases cérébrales autorisées

## Phase 1 : escalade de dose



Repotrectinib  
160 mg/j pendant 14 jours puis  
160 mg deux fois/j jusqu'à  
progression ou toxicité

## Phase 2

ROS-1 naïf  
de ITK

ROS-1 pré  
traité par ITK

1 ITK +  
Chimio

2 ITK sans  
chimio

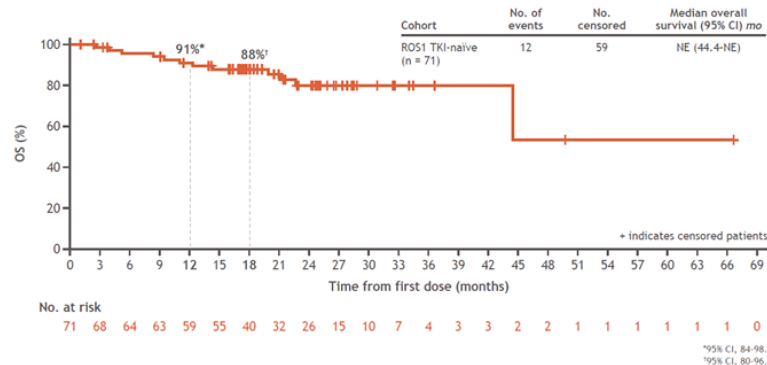
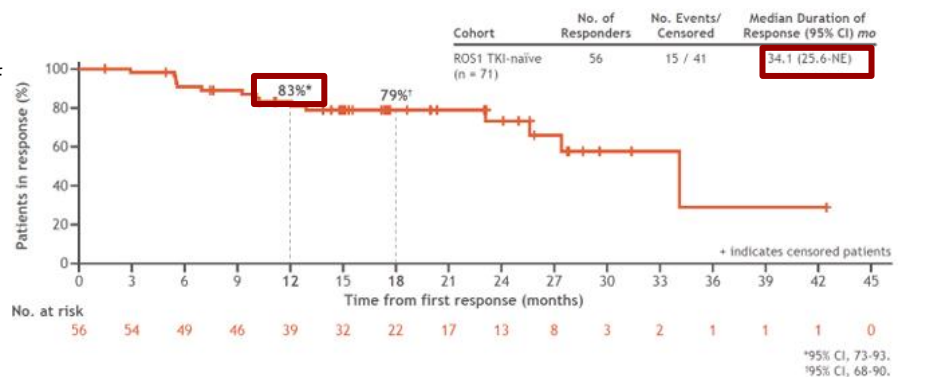
Objectif principal : Taux de réponse objective (confirmée par un comité de revue indépendant en aveugle.)

## Objectifs secondaires :

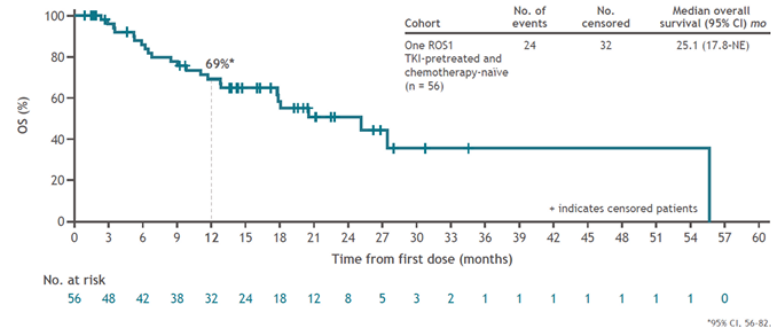
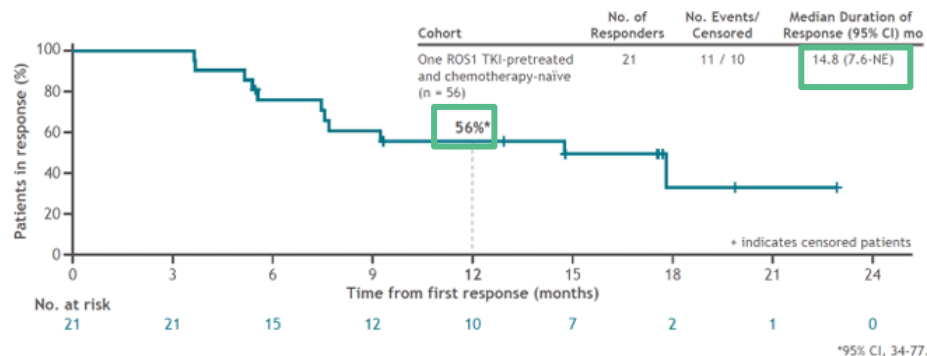
- Durée de réponse
- Temps jusqu'à réponse
- Taux de bénéfice clinique
- Survie globale
- PFS
- Tolérance

# TRIDENT-1

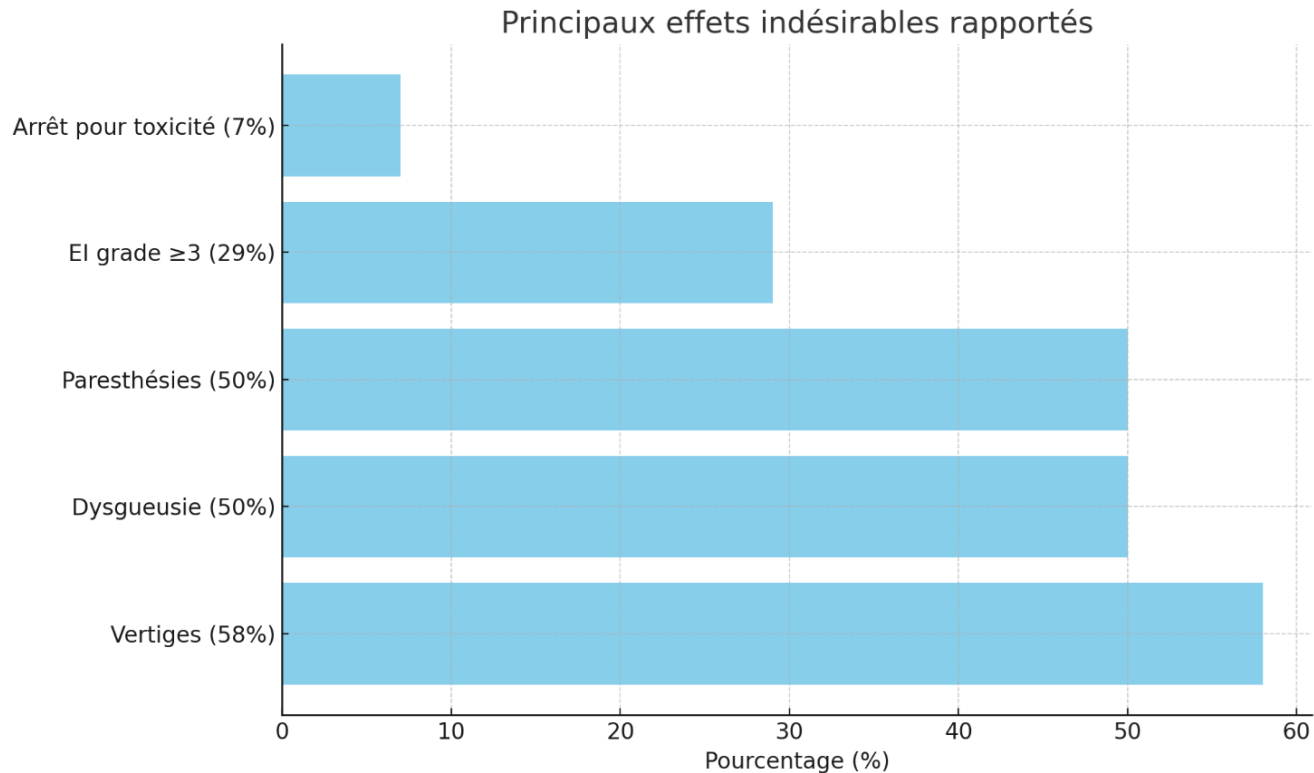
Patients naïf  
d'ITK



Patients prétraités  
par ITK



# TRIDENT-1



# TRIDENT-1

Efficacité en première ligne : Taux de RO de 79%, SSP 35.7 mois, RO cérébrale de 89%

Tolérance satisfaisante : arrêt pour toxicité (7%)

Le repotrectinib est actuellement disponible en France via une demande d'accès compassionnel.

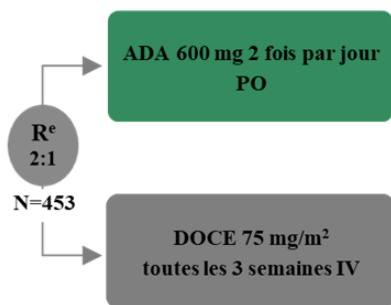
# KRYSTAL-12

Amélioration significative de la SSP (HR, 0.58) et du TR par rapport au docetaxel (DOCE) chez les patients préalablement traités pour un CBNPC muté *KRAS*G12C

Amélioration du taux de réponse intracrânienne (40%) vs DOCE (11%) chez les patients avec des métastases cérébrales traitées et stables

## Critères d'éligibilité

- CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation *KRAS*<sup>G12C</sup>
- Traitement antérieur par chimiothérapie à base de platine et un anti-PD-(L)1
- ECOG PS 0-1
- Les métastases cérébrales traitées et neurologiquement stables étaient autorisées



## Imagerie cérébrale requise à l'inclusion

**Métastases cérébrales présentes**  
:  
Imagerie cérébrale toutes les 6 semaines pendant 1 an puis toutes les 12 semaines

**Métastases cérébrales absentes**  
:  
Imagerie cérébrale toutes les 12 semaines

## Objectif principal

- SSP par RIAI (RECIST v1.1)

## Objectifs secondaires

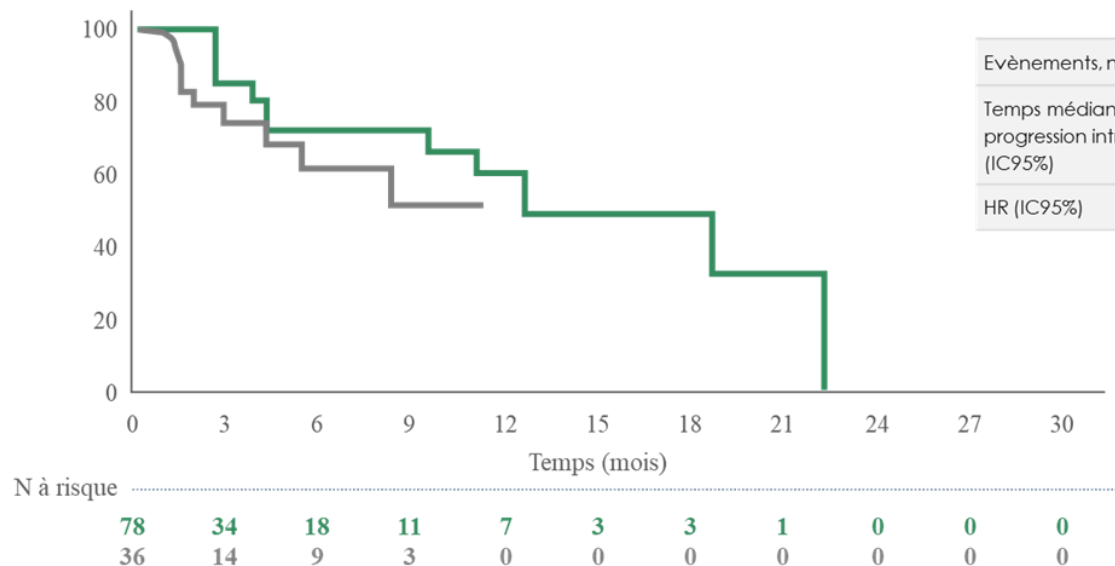
- TR par RIAI (RECIST v1.1)
- DdR
- SG
- Toxicité
- Patient-reported outcomes

## Analyses exploratoires

- **Activité intracrânienne** à l'aide de critères de jugement (RECIST v1.1) adaptés au SNC chez des patients avec métastases cérébrales à l'inclusion (TR, DdR, temps jusqu'à progression, SSP)
- TR systémique et SSP par RIAI (RECIST v1.1) chez des patients avec et sans métastases cérébrales à l'inclusion.

# KRYSTAL-12

Patients sans évènement (%)



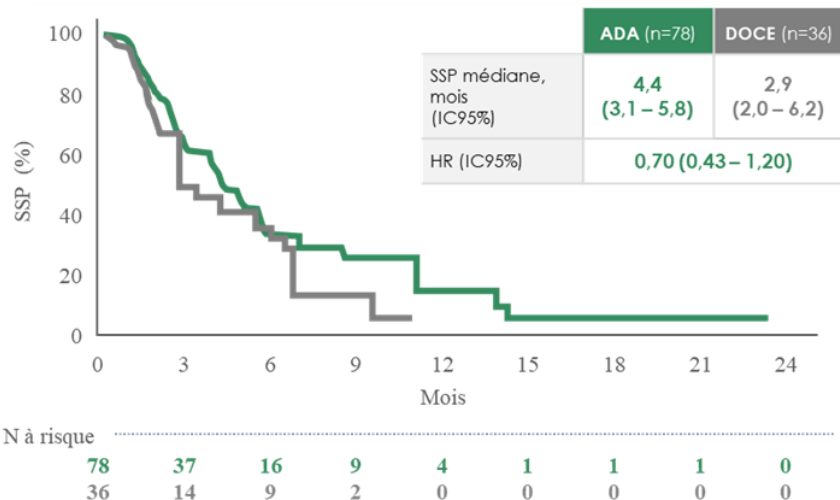
	ADA (n=78)	DOCE (n=36)
Evènements, n (%)	17 (21,8)	9 (25,0)
Temps médian jusqu'à progression intracrânienne, mois (IC95%)	18,6 (9,6 - NE)	NE (4,2 - NE)
HR (IC95%)	0,60 (0,26 - 1,40)	

- Le HR pour la **SSP intra-crânienne** chez les patients avec métastases cérébrales était de 0.93 (IC95%: 0.50 - 1.73)

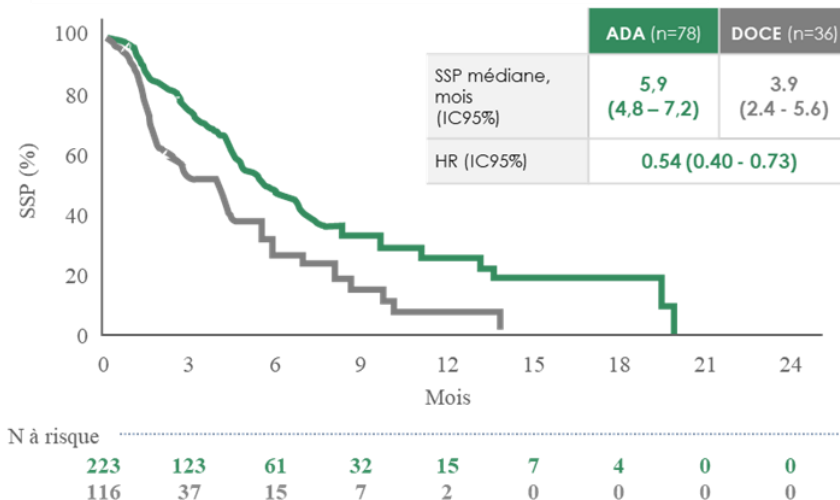


# KRYSTAL-12

## Patients avec métastases cérébrales



## Patients sans métastases cérébrales

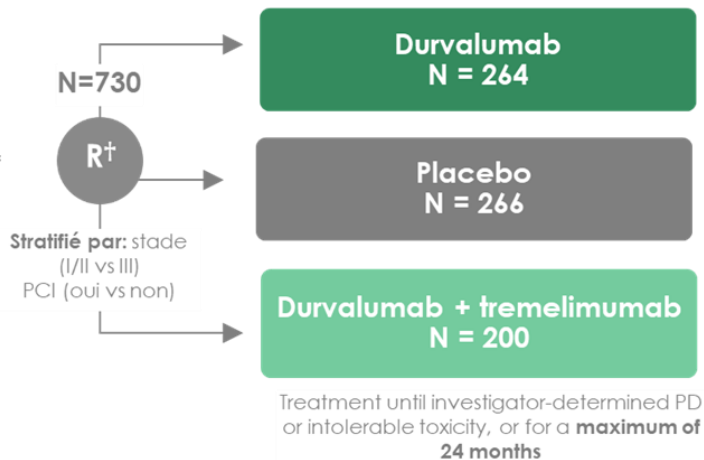


- Le taux de réponse était plus élevé dans le bras ADA vs DOCE chez les patients avec (26,9% vs 2,8%) et sans (33,6% vs 11,2%) métastases cérébrales à l'inclusion
- La durée médiane de réponse était plus élevée dans les bras ADA vs DOCE chez les patients avec (7,4 vs 5,4 mois) et sans (8,3 vs 5,4 mois) métastases cérébrales à l'inclusion

# CBPC- ADRIATIC

## Etude internationale double bras contre placebo, multicentrique, en ouvert

- Stade I-III LS-SCLC (stade I/II inoperable)
- WHO PS 0 ou 1
- Sans progression apres cCRT\*
- PCI\* autorisée avant randomisation



### Objectifs primaires:

- D vs P
  - PFS, ±OS

### Objectifs secondaires:

- D+T vs P
  - PFS, ±OS

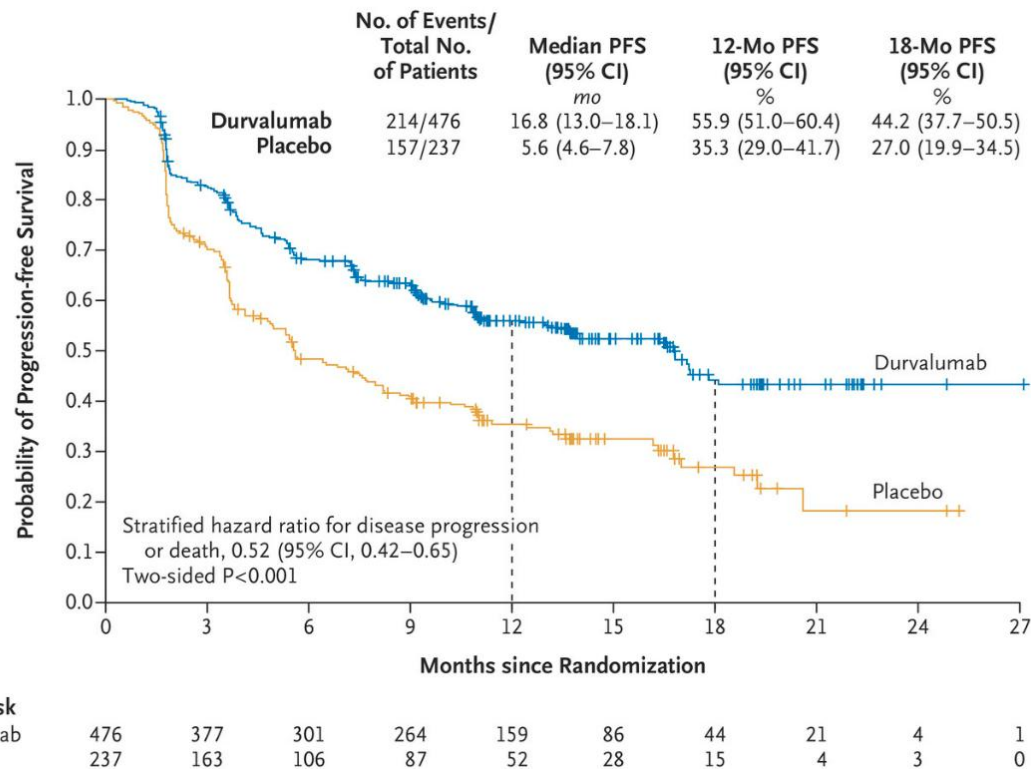
### Autres :

- PFS/OS landmarks, tolerance

### A la première analyse intermédiaire :

- Consolidation par durvalumab améliore significativement les deux objectifs principaux endpoints de SG et de SSP versus placebo ;
- Bénéfice semble identique dans tous les sous-groupe planifiés
- Traitement bien supporté durvalumab en post-cCRT
- Bras Durvalumab + tremelumumab reste non analysé

# ADRIATIC



# ADRIATIC

## Phase 3 ADRIATIC : Analyse *post-hoc* en sous-groupes

### PCI/cCRT (conforme aux standards of care)\*

- PCI avant randomisation
- 4 cycles de platine (cisplatine ou carboplatine) et etoposide (3 autorisées)
- RT: 60-66 Gy QD sur 6 semaines ou 45 Gy BID sur 3 semaines<sup>†</sup>

ITT population	Durvalumab (n = 264)	Placebo (n = 266)
Received PCI, %	54	54
Carboplatine / cisplatine, CT %	34 / 66	33 / 67
BID / QD thoracic RT, %	26 / 74	30 / 70

Analyses de SG, SSP et tolérance avec durvalumab vs placebo dans les sous-groupes ayant reçu :

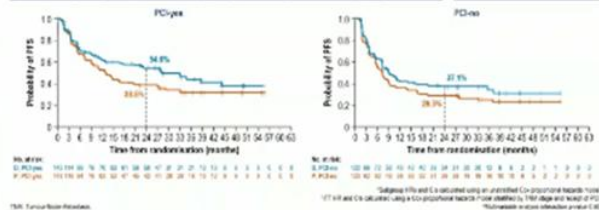
- PCI ou pas de PCI
- Carboplatine ou cisplatine
- BID ou QD RT

+ Analyse Multivariée

# ADRIATIC

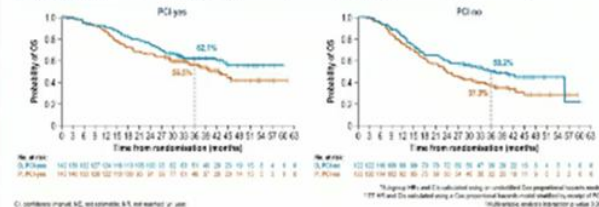
## PCI versus pas de PCI - SSP

	PCIyes		PCIno		ITT	
	$D(p=145)$	$P(p=145)$	$D(p=150)$	$P(p=150)$	$D(p=244)$	$P(p=244)$
Median PFS (95% CI), months	26.2 (19.9-44.2)	13.3 (2-17.8)	31.7 (24.2-39.2)	7.4 (5.7-9.2)	16.4 (12.2-20.2)	5.2 (4-12.8)
3-year OS, %	54.6	38.3	57.1	35.2	49.2	34.2
HR (95% CI)	0.73 (0.52-1.02)*		0.80 (0.59-1.09)*		0.76 (0.57-1.00)*	
Multivariate HR (95% CI)	0.71 (0.52-0.98)*		0.81 (0.61-1.17)		--	



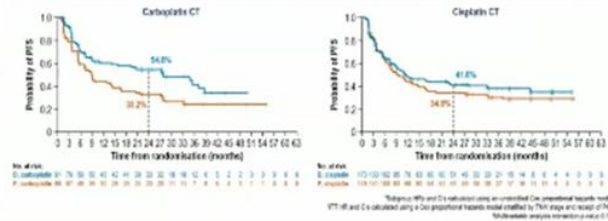
## PCI versus pas de PCI - SG

	PCIyes		PCIno		ITT	
	$D(p=165)$	$P(p=165)$	$D(p=150)$	$P(p=150)$	$D(p=244)$	$P(p=244)$
Median OS (95% CI), months	NR (3.9-NR)	42.5 (23.6-NR)	27.3 (24.3-NR)	NR (18.3-38.1)	55.9 (37.3-NR)	23.4 (25.5-39.8)
3-year OS, %	62.1	68.5	69.2	57.3	66.5	47.6
HR (95% CI)	0.73 (0.52-1.02)*		0.71 (0.51-1.00)*		0.73 (0.52-1.02)*	
Multivariate HR (95% CI)	0.72 (0.50-1.02)*		0.75 (0.53-1.05)*		--	



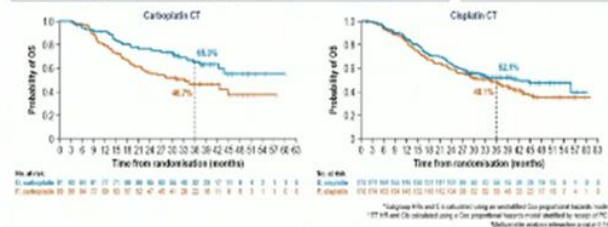
## Carboplatine versus cisplatine - SSP

	Carboplatine CI		Cisplatine CI		ITT	
	$D(p=87)$	$P(p=87)$	$D(p=172)$	$P(p=172)$	$D(p=244)$	$P(p=244)$
Median PFS (95% CI), months	27.3 (11.3-38.7)	52.5 (5-14.0)	11.4 (9.0-25.4)	3.7 (4-13.3)	16.6 (12.3-20.2)	5.2 (4-12.8)
3-year OS, %	54.8	30.2	45.8	34.8	49.2	34.2
HR (95% CI)	0.81 (0.41-1.60)*		0.38 (0.20-1.12)*		0.76 (0.57-1.00)*	
Multivariate HR (95% CI)	0.82 (0.42-1.60)*		0.39 (0.21-1.1)*		--	

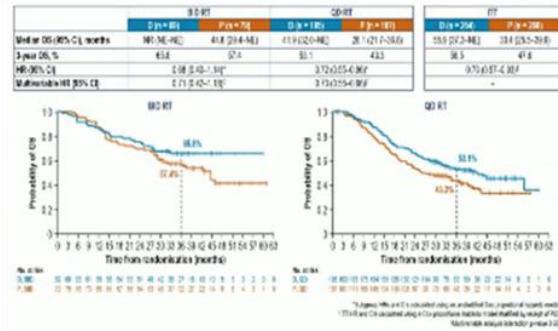


## Carboplatine versus cisplatine - SG

	Carboplatine CI		Cisplatine CI		ITT	
	$D(p=87)$	$P(p=87)$	$D(p=172)$	$P(p=172)$	$D(p=244)$	$P(p=244)$
Median OS (95% CI), months	NR (4.5-NR)	32.4 (7.1-NR)	41.3 (27.2-NR)	34.2 (26.4-42.7)	55.9 (37.3-NR)	23.4 (25.5-39.8)
3-year OS, %	43.3	45.7	52.1	48.1	56.5	47.6
HR (95% CI)	0.99 (0.31-3.2)*		0.62 (0.15-1.10)*		0.73 (0.52-1.02)*	
Multivariate HR (95% CI)	0.55 (0.21-1.07)*		0.61 (0.05-1.08)*		--	



## BID versus QD RT - SG



Amélioration de la survie après RT-CT  
quelles que soient :

- La chimiothérapie
- Les modalités de radiothérapie
- La réalisation ou non d'une IPC

Rien ne ressort en analyse multivariée

**Merci !**