



# Les «buzz» de l'ESMO et de la SFRO

Dr Vincent ATALLAH

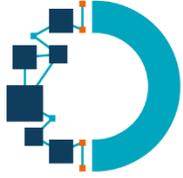
---

**Oncologue-radiothérapeute**

---

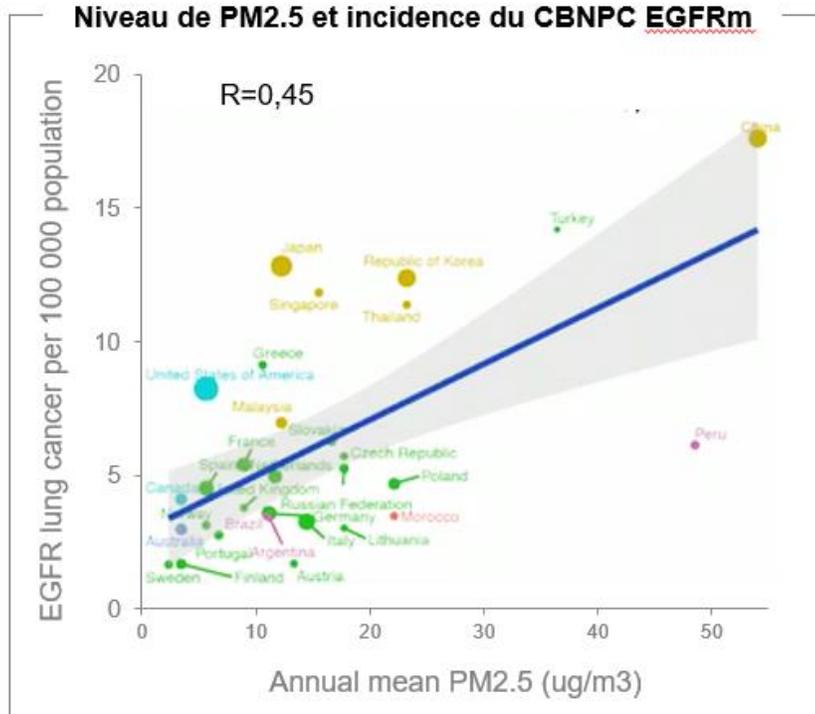
**Soyaux-Angoulême**

ACTUALITES DU CONGRES DE L'ESMO : Pneumologie

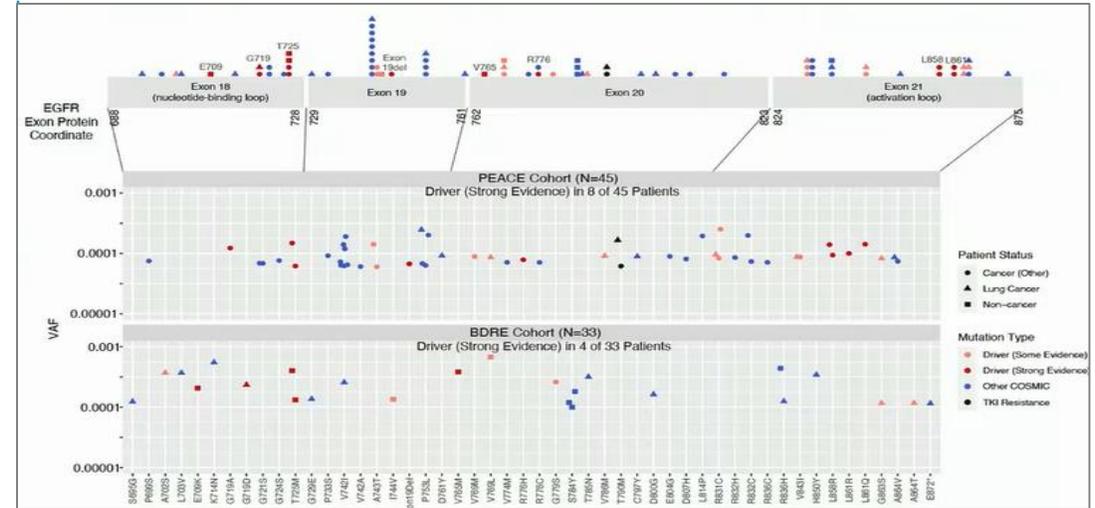


# Vers une nouvelle conception de la carcinogénèse bronchique

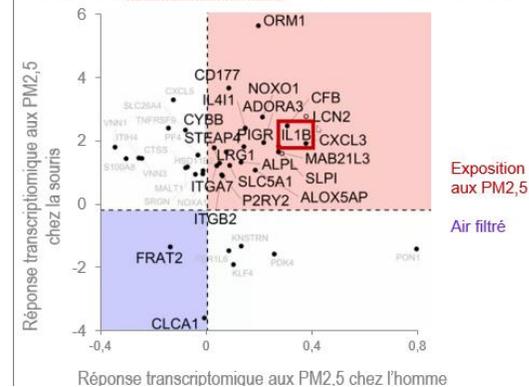
## Nouveaux modèles dans la carcinogénèse des Tumeurs EGFR mutées



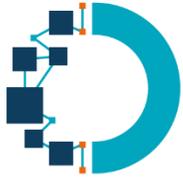
Corrélation linéaire et dose-dépendante de l'incidence des CBNPC avec mutation *EGFR* et l'exposition aux PM<sub>2,5</sub>. dose-dépendante



Réponse transcriptomique IL1β induite par les PM<sub>2,5</sub>



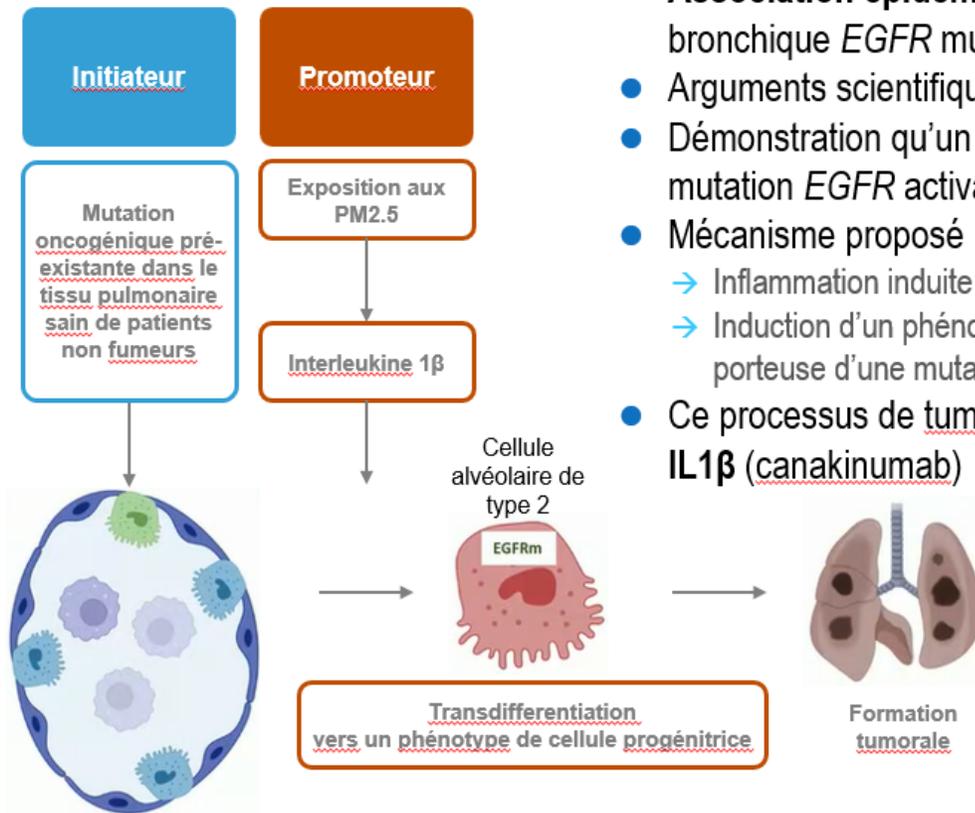
Arguments en faveur d'une relation de causalité entre exposition aux PM<sub>2,5</sub> et transformation de clones *EGFR* mutés par la voie de l'IL1β



# Vers une nouvelle conception de la carcinogénèse bronchique

## Nouveaux modèles dans la carcinogénèse des Tumeurs EGFR mutées

Relation entre exposition aux particules fines 2,5 $\mu$ m (PM2,5) et cancer bronchique *EGFR* muté : modèle proposé



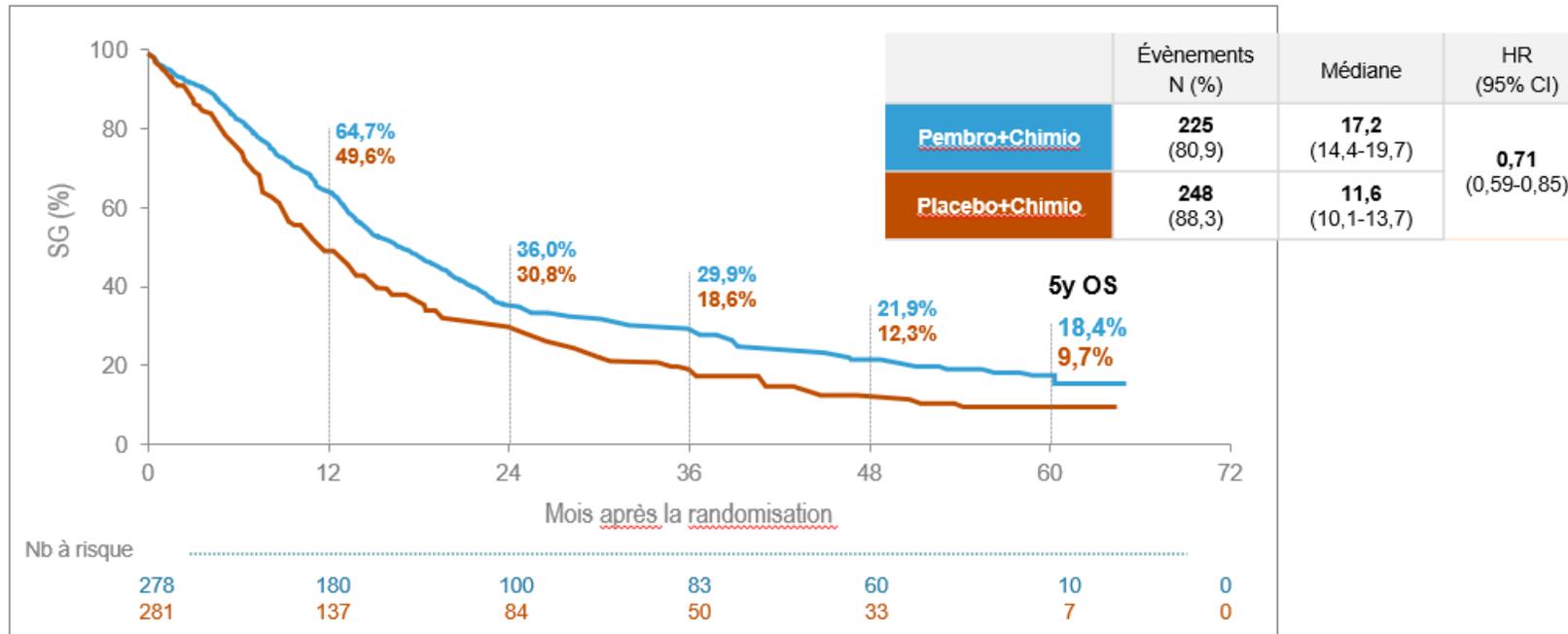
- **Association épidémiologique** entre l'exposition aux PM2,5 et le cancer bronchique *EGFR* muté
- Arguments scientifiques forts en faveur d'une **causalité**
- Démonstration qu'un **substrat biologique préalable** est nécessaire : mutation *EGFR* activatrice dans des cellules normales
- Mécanisme proposé :
  - Inflammation induite par une réponse macrophagique/IL1 $\beta$
  - Induction d'un phénotype « progéniteur » dans les cellules alvéolaires de type 2 porteuse d'une mutation activatrice *EGFR*
- Ce processus de tumorigénèse **peut être abrogé par des inhibiteurs de IL1 $\beta$**  (canakinumab)



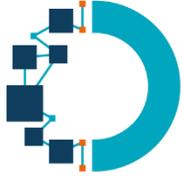


# Actualisation à 5 ans de l'étude KEYNOTE-407: Pembrolizumab Plus Chimiothérapie dans les Cancers Bronchiques Non À Petites Cellules Epidermoïdes

## Confirmation de l'efficacité

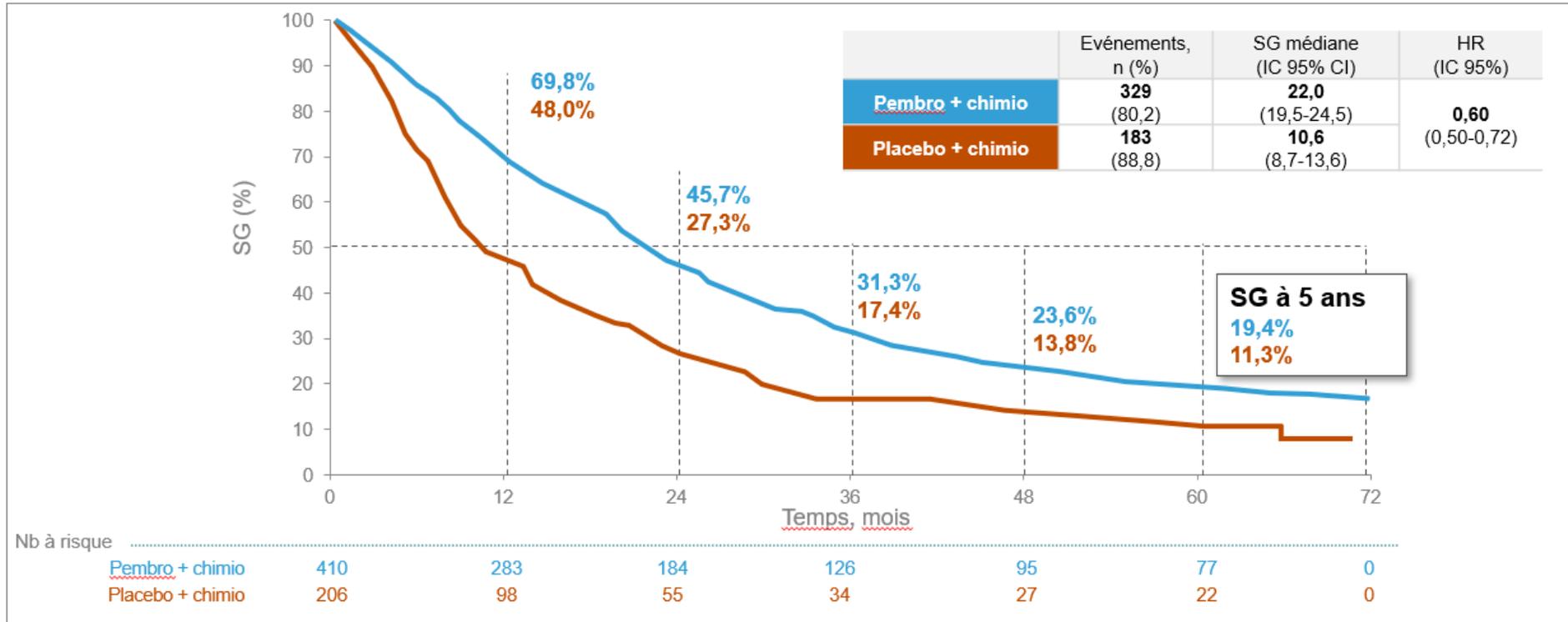


	PD-L1 TPS ≥ 50%		PD-L1 TPS 1%–49%		PD-L1 TPS < 1%	
	Pembro + chimio (n = 73)	Placebo + chimio (n = 73)	Pembro + chimio (n = 103)	Placebo + chimio (n = 104)	Pembro + chimio (n = 95)	Placebo + chimio (n = 99)
<b>SG HR (95% CI)</b>	0.68 (0.47–0.97)		0.61 (0.45–0.83)		0.83 (0.61–1.13)	
<b>Taux de SG à 5 ans %</b>	23.3	8.3	20.6	7.6	10.7	13.1

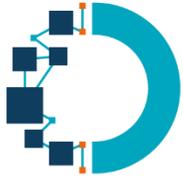


# Actualisation à 5 ans de l'étude KEYNOTE-189: Pembrolizumab Plus Chimiothérapie dans les Cancers Bronchiques Non À Petites Cellules non-Epidermoïdes

## Confirmation de l'efficacité



	PD-L1 TPS ≥50%		PD-L1 TPS 1%-49%		PD-L1 TPS <1%	
	<b>Pembro + chimio (n = 132)</b>	<b>Placebo + chimio (n = 70)</b>	<b>Pembro + chimio (n = 128)</b>	<b>Placebo + chimio (n = 58)</b>	<b>Pembro + chimio (n = 127)</b>	<b>Placebo + chimio (n = 63)</b>
SG HR (IC 95%)	<b>0,68 (0,49-0,96)</b>		<b>0,65 (0,46-0,90)</b>		<b>0,55 (0,39-0,76)</b>	
Taux de SG à 5 ans %	<b>29,6</b>	<b>21,4</b>	<b>19,8</b>	<b>7,7</b>	<b>9,6</b>	<b>5,3</b>

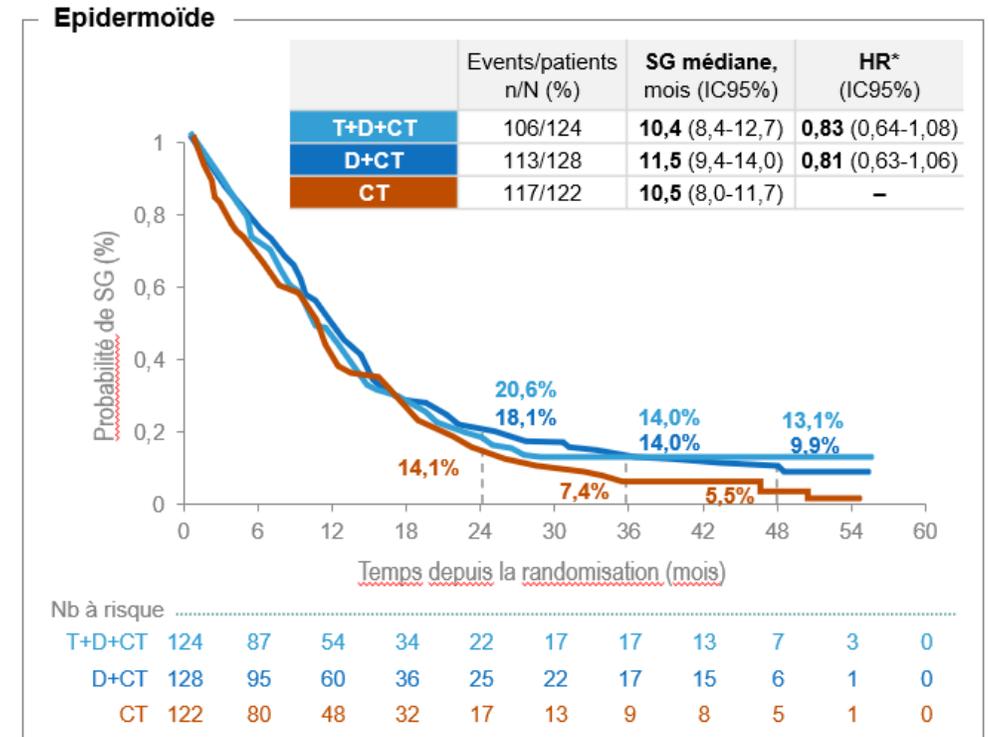
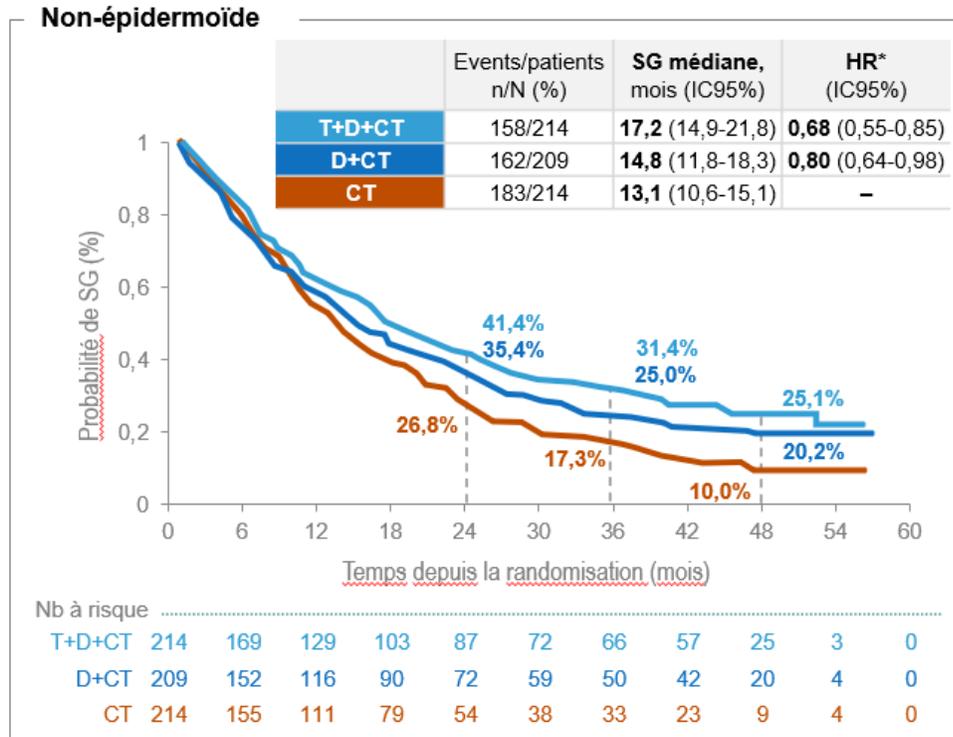


# Etude POSEIDON : Ajout anti-CTLA4

## Anti-CTLA 4 pour quels patients ?

### SG selon l'histologie

- Bénéfice en SG avec T+D+CT vs CT + prononcé dans les non-épidermoïdes avec un HR à 0,68 un taux estimé de patients vivants à 3 ans de 31,4% vs 17,3%



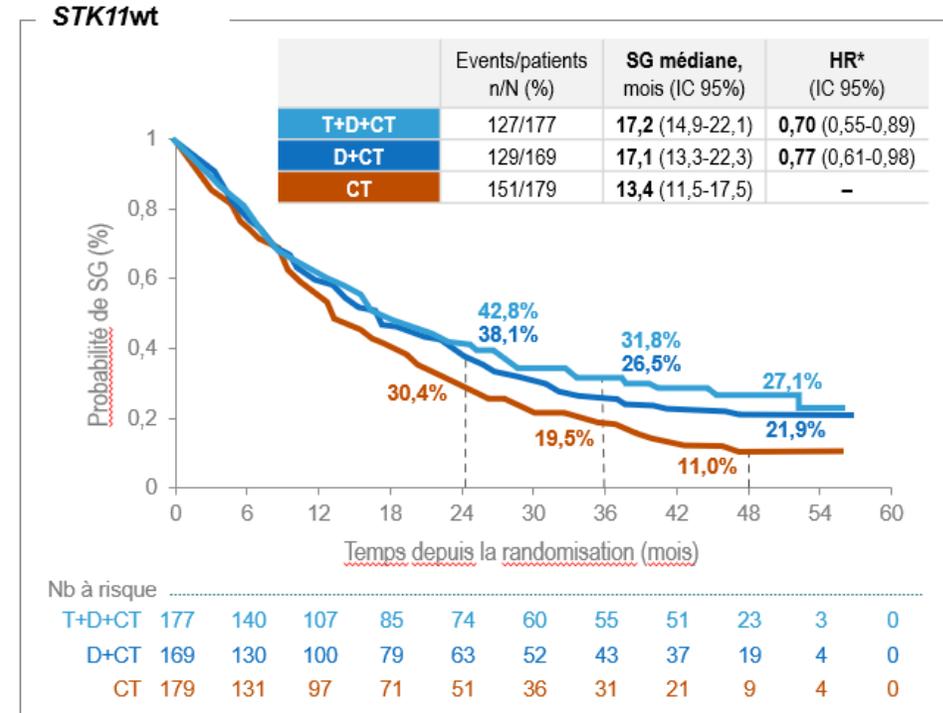
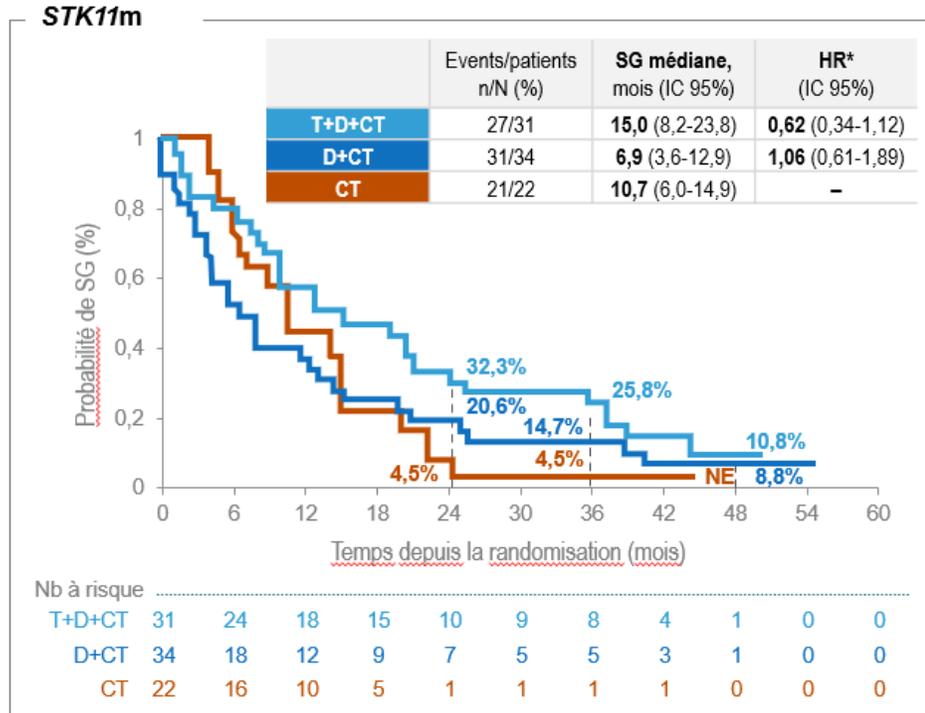


# Etude POSEIDON : Ajout anti-CTLA4

## Anti-CTLA 4 pour quels patients ?

### SG selon statut mutationnel *STK11*

- Bénéfice en SG observé pour T+D+CT vs CT en cas de mutation *STK11*

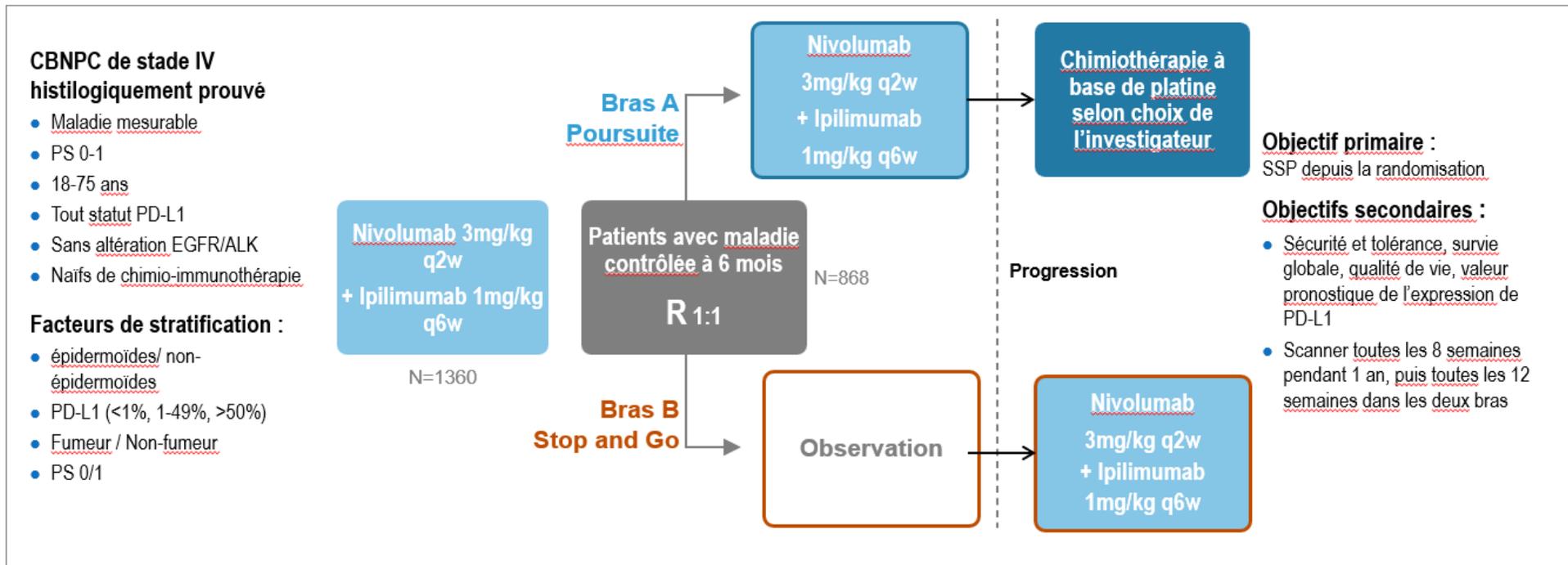




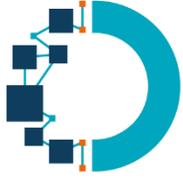
# ETUDE DICIPLE

## Arrêt ou poursuite immuno au bout de 6 mois ?

**Design** : étude de phase III de non-infériorité, multicentrique et randomisée

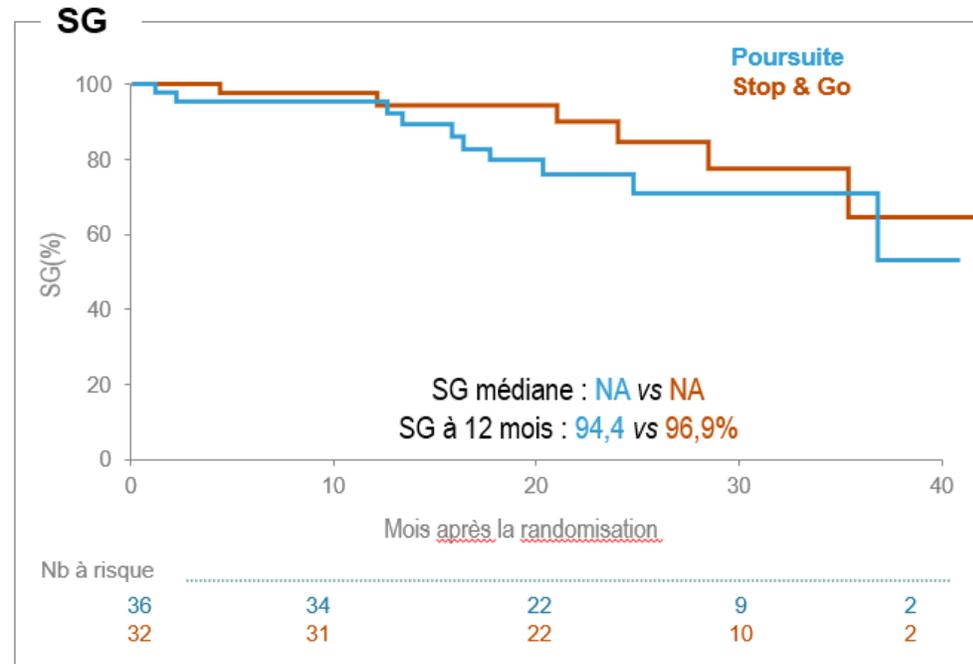
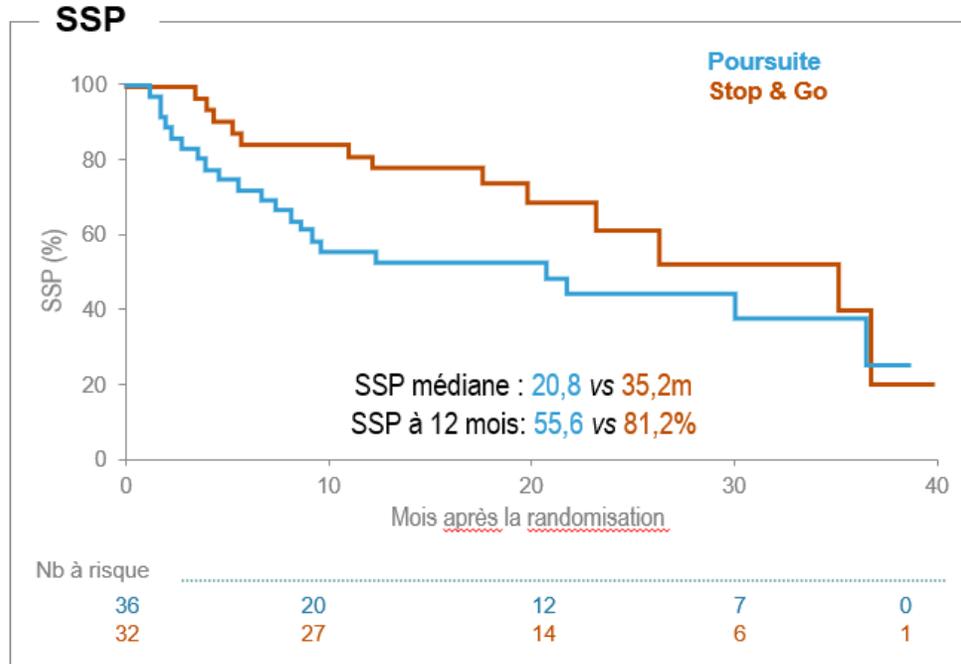


- **Plan statistique** : nombre de sujets à randomiser = 868 patients (puissance 80%,  $\alpha$ -unilatéral 0,025)

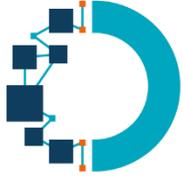


# ETUDE DICIPLE

## Arrêt ou poursuite immuno au bout de 6 mois ?

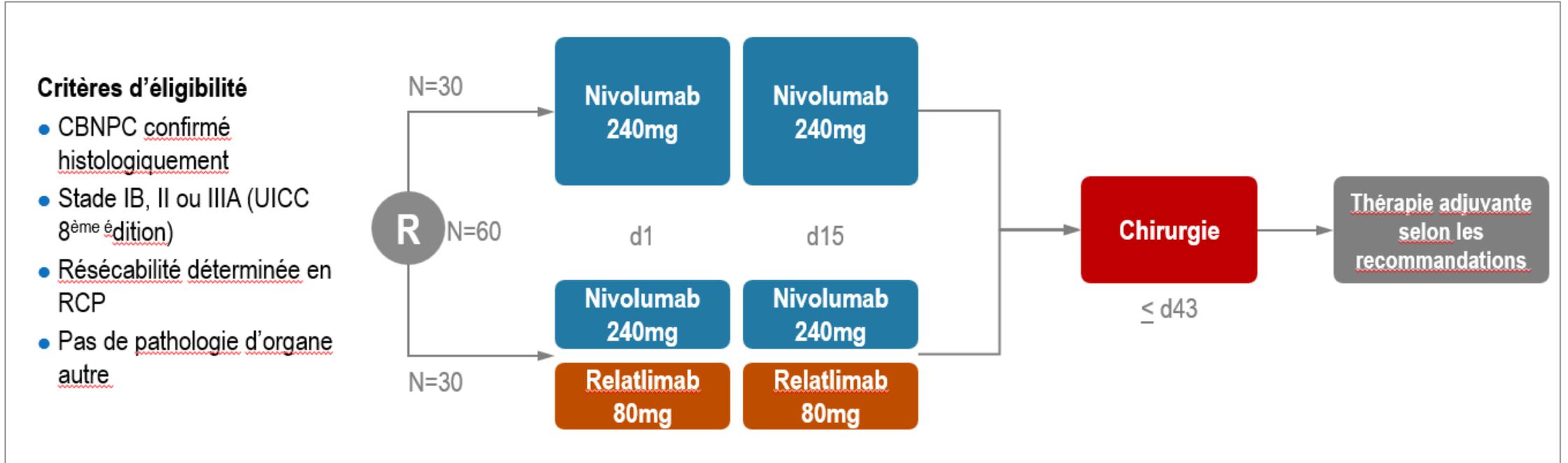


N (%)	Bras B – Poursuite(n=35)				Bras B - Stop and Go (n=34)			
	Tout grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Tout grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Tous effets secondaire	32 (91,4%)	15 (42,9%)	4 (11,4%)	0 (0%)	23 (67,6%)	6 (17,6%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Effets secondaires immuno-médiés	24 (68,8%)	10 (28,6%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (50%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Effets secondaires sévères	14 (40%)	9 (25,7%)	1 (2,9%)	0 (0%)	7 (20,6%)	4 (11,8%)	0 (0%)	1 (2,9%)



# Etude NEOpredict LUNG

## Optimisation de l'immunothérapie pré-opératoire



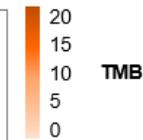
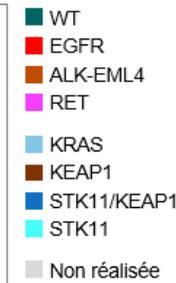
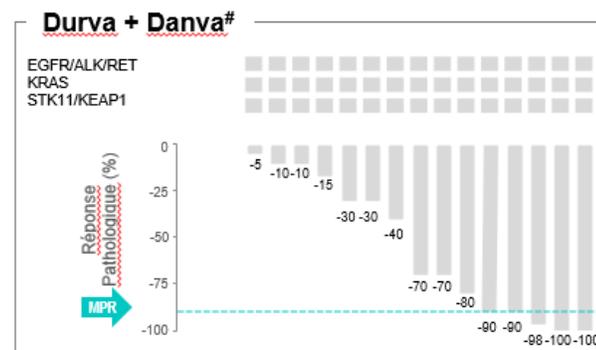
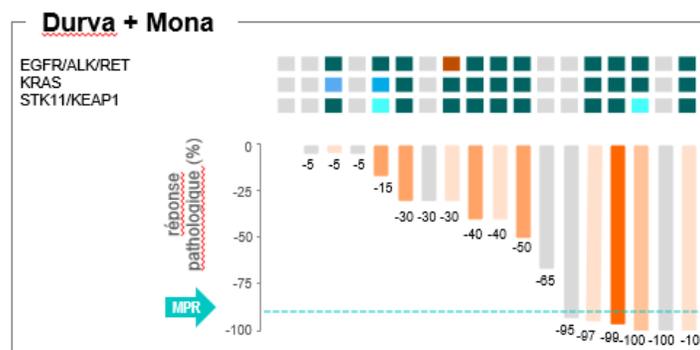
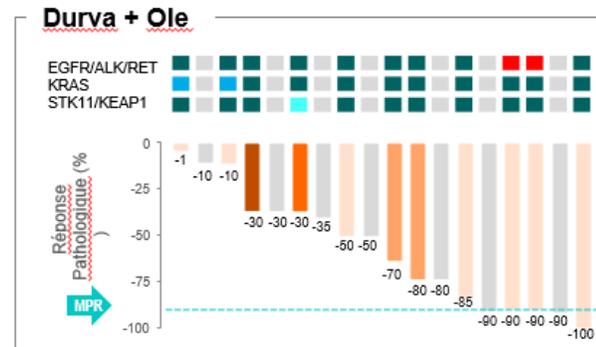
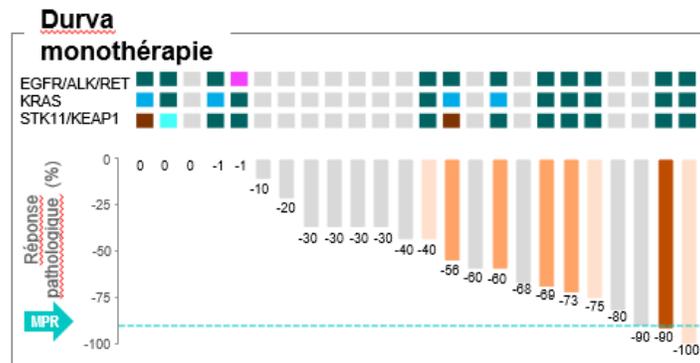
➤ **Objectif principal :**  
accès à la chirurgie comme prévu en moins de 43 jours



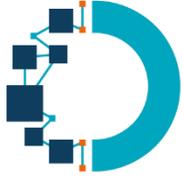
# Etude NEOCAST

## Optimisation de l'immunothérapie pré-opératoire

### Réponses pathologiques et association avec anomalies tumorales somatiques et TMB (N=34)



- Le TMB et la recherche d'anomalies somatiques ont été effectués à partir du tissu et de biopsies liquides (WES)
- TMB entre 0.11-22.02 Mut/MB : pas de corrélation avec le MPR ( $p > 0,05$ ).
- Parmi les patient avec MPR, 2 mutations EGFR (bras durva + ole).
- Anomalies KRAS, STK11, RET et ALK : les plus fréquentes en cas d'absence de MPR.



# Etude IPSOS

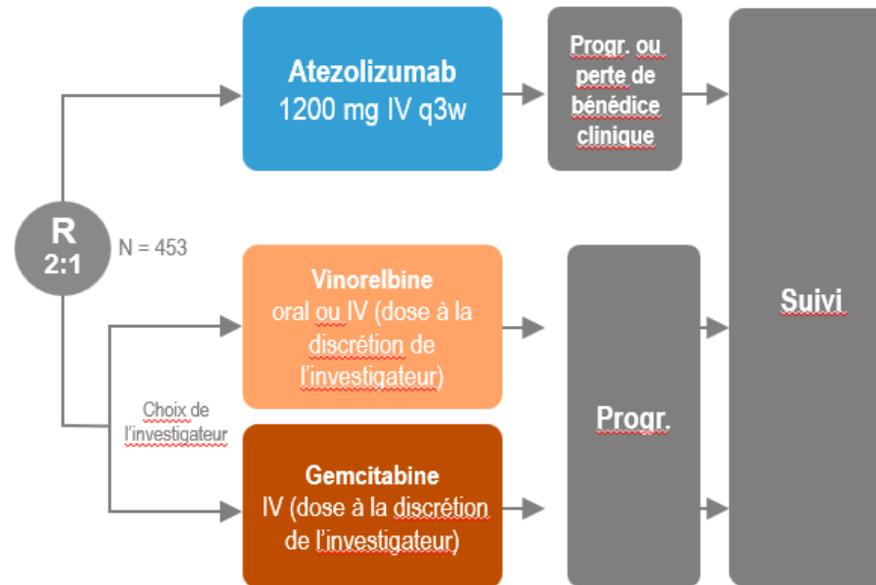
## Immunothérapie en monothérapie chez les sujets fragiles

### CBNPC avancé naïfs de traitement

- Epidémoïde ou non épidermoïde
- Inéligibilité au platine :
  - ECOG PS2 ou 3
  - ECOG PS 0 or 1 si plus de 70 ans et comorbidités contre-indiquant les platines
- Pas de mutation EGFR et ALK
- Métastases cérébrales traitées et asymptomatiques possibles

### Facteur de stratification:

- Histologie (épidermoïde et non-épidermoïde)
- Expression de PD-L1 (SP142)
- Présence de métastase cérébrale



### Critère principal :

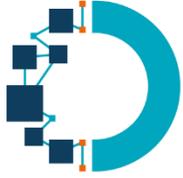
- SG

### Critères secondaires :

- Taux de SG à 6, 12, 18 et 24 mois
- SSP
- Taux de réponse
- Durée de réponse
- SG et SSP pour les PD-L1 positif

### Autres :

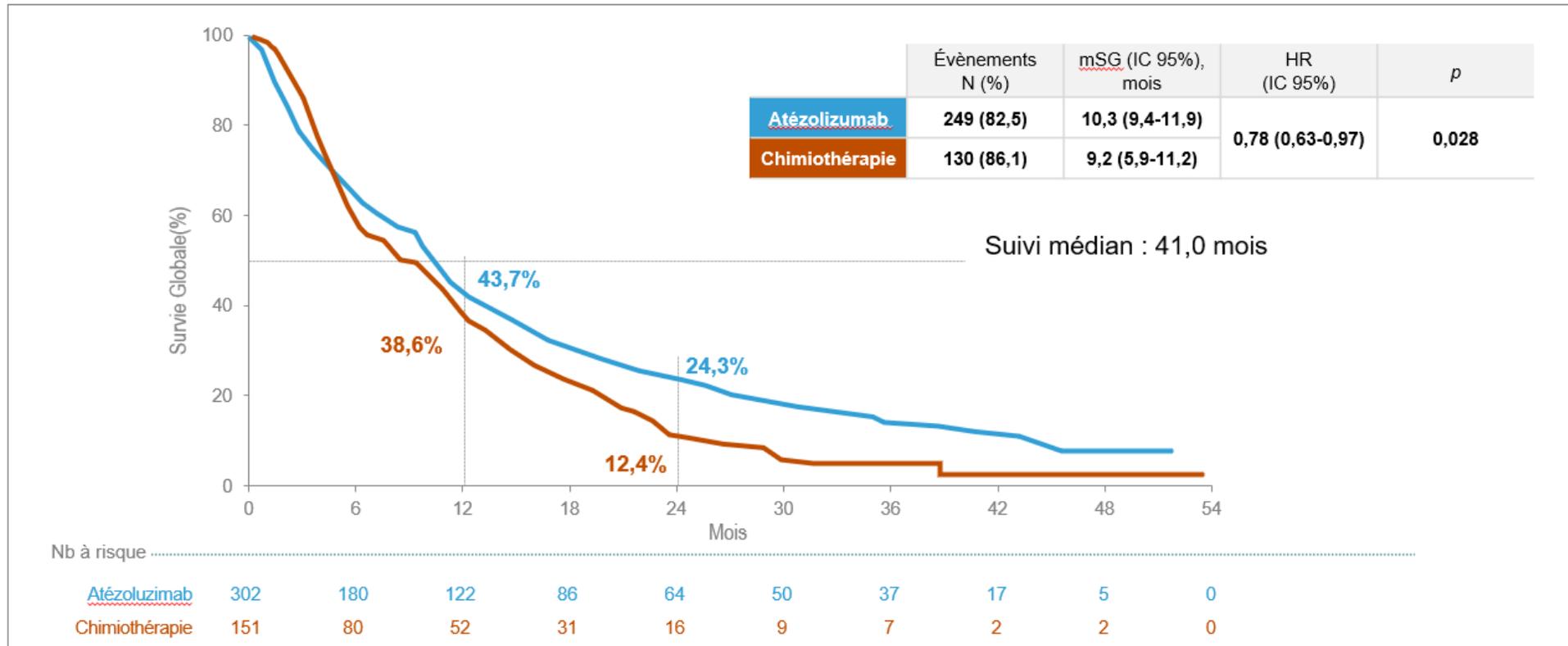
- Etat de santé rapporté par les patients
- Sécurité
- Analyses exploratoires de biomarqueurs

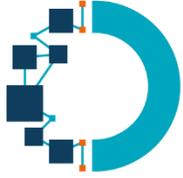


# Etude IPSOS

## Immunothérapie en monothérapie chez les sujets fragiles

Critère de jugement principal : survie globale

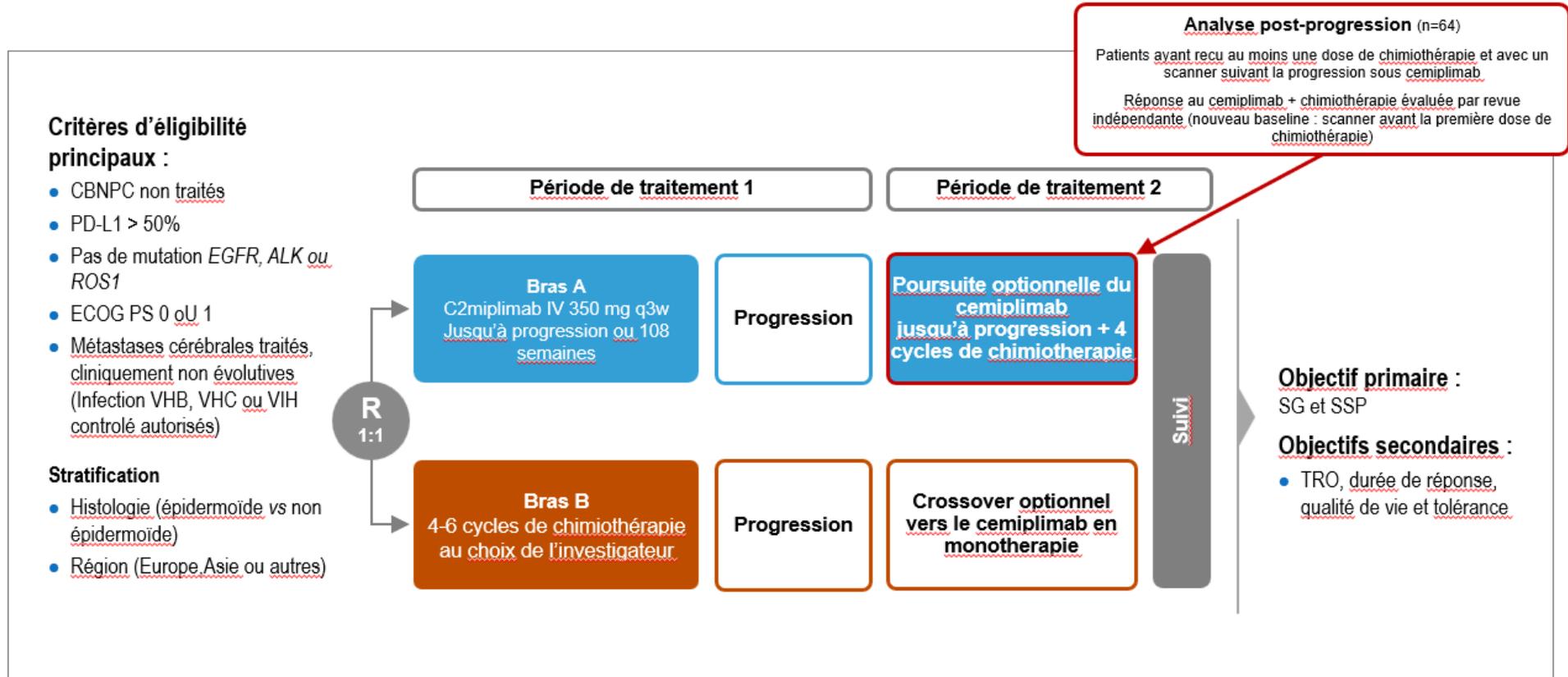


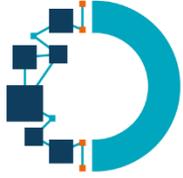


# Etude EMPOWER Lung 1

## Faut-il arrêter immunothérapie lors de la progression ?

### Design de l'étude





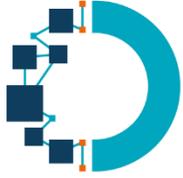
# Etude EMPOWER Lung 1

## Faut-il arrêter immunothérapie lors de la progression ?

Données d'efficacité (cémiplimab après progression, n=64)

	Période 1+2 Randomisation jusqu'au décès	Période 2 Jour 1 de poursuite jusqu'au décès
Survie médiane (IC 95%, mois)	27,4 (23,0-31,8*)	15,1 (11,3-18,7)
Probabilité de survie estimée, % (IC 95%)		
6 mois	100 (NE, NE)	91,9 (81,6-96,5)
12 mois	91,8 (81,4-96,5)	56,8 (43,0-68,5)
24 mois	60,5 (46,6-71,8)	26,2 (14,3-39,8)
36 mois	32,3 (20,1-45,1)	NE (NE-NE)

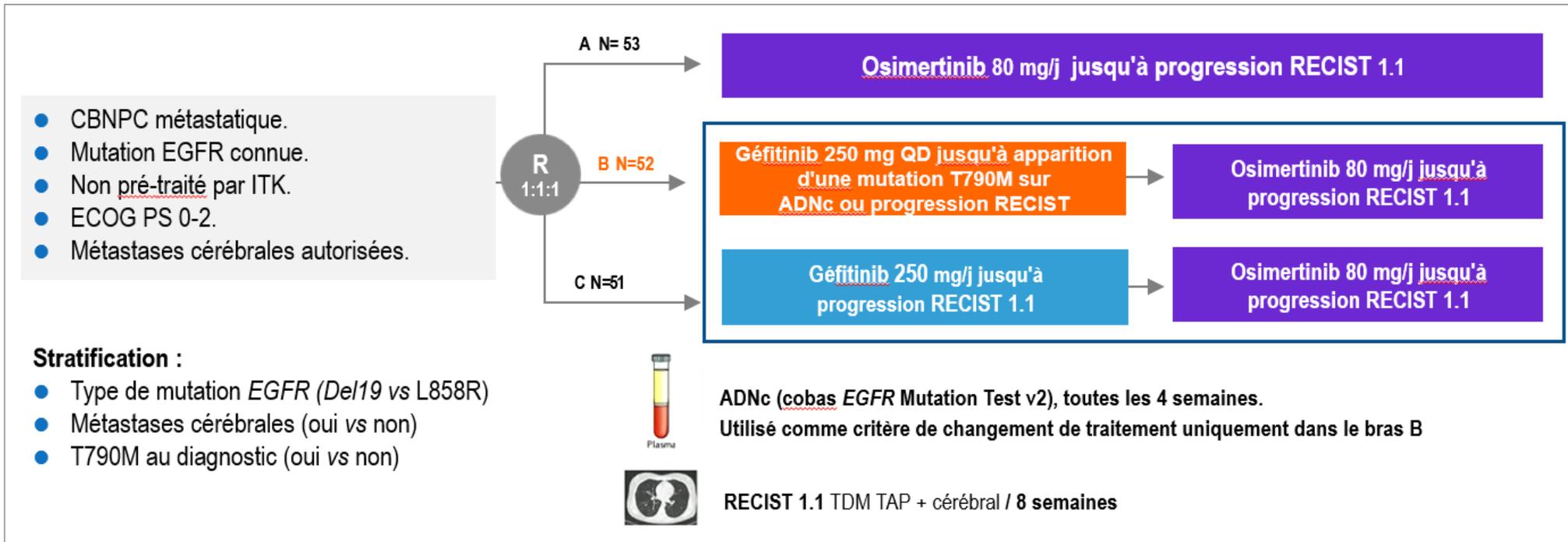
➔ La poursuite du cémiplimab au-delà de la progression, associée à la chimiothérapie standard montre un signal d'efficacité intéressant : une nouvelle preuve de concept ?



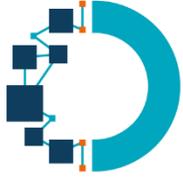
# Etude APPLE

## Faisabilité et intérêt des biopsies liquides longitudinales ADNc

### Design de l'étude



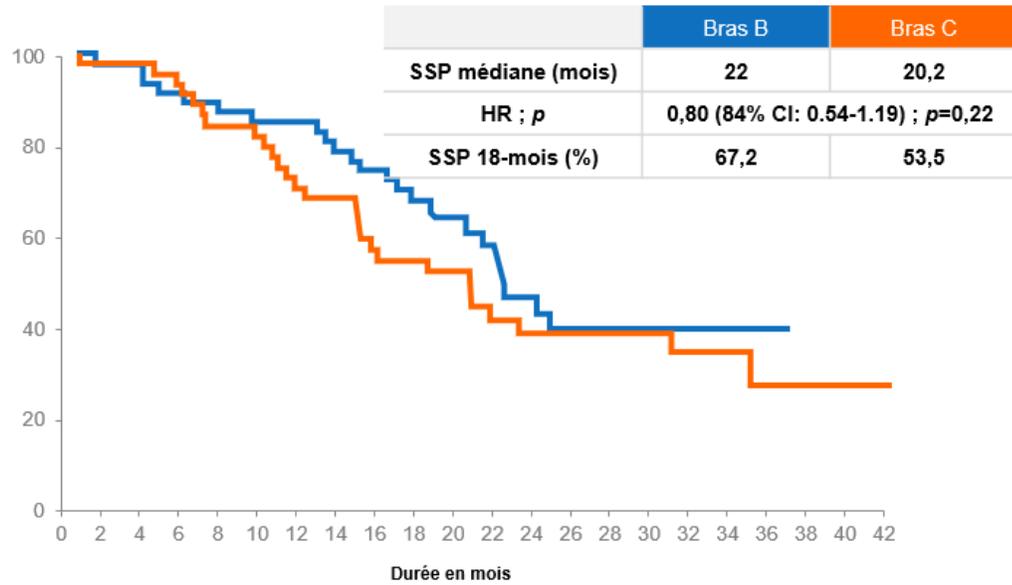
- **Critère de jugement principal :** Survie sans progression à 18 mois sous osimertinib (SSP-OSI-18m)
- **Critères secondaires :** Taux de réponse, Survie globale



# Etude APPLE

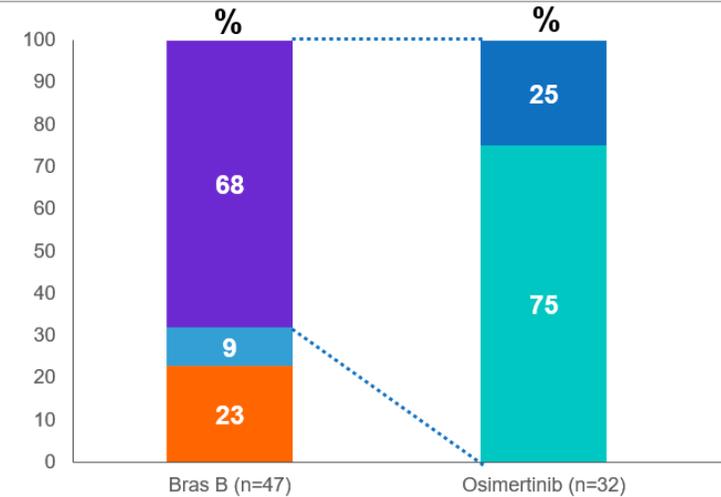
## Faisabilité et intérêt des biopsies liquides longitudinales ADNc

Taux de SSP-OSI-18m - bras B vs C (analyse exploratoire)

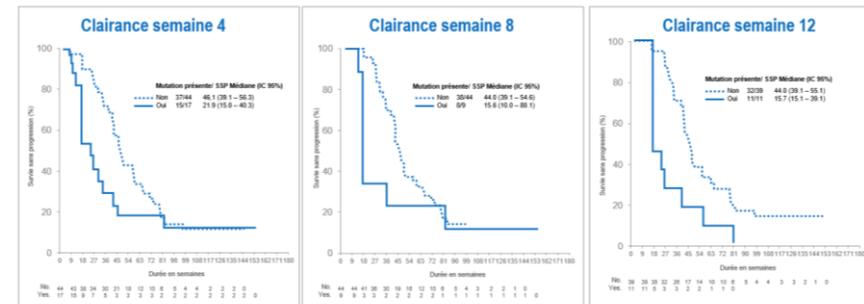


Bras B	47	46	43	41	40	39	39	35	33	30	25	17	13	10	7	5	5	1	1	0		
Bras C	44	43	41	39	36	34	29	29	23	23	21	15	12	12	10	9	7	5	4	3	3	1

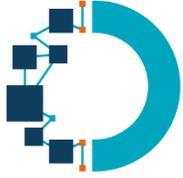
Switch de l'osimertinib pour ...



Clairance de la mutation EGFR sur l'ADNc et SSP - analyse exploratoire

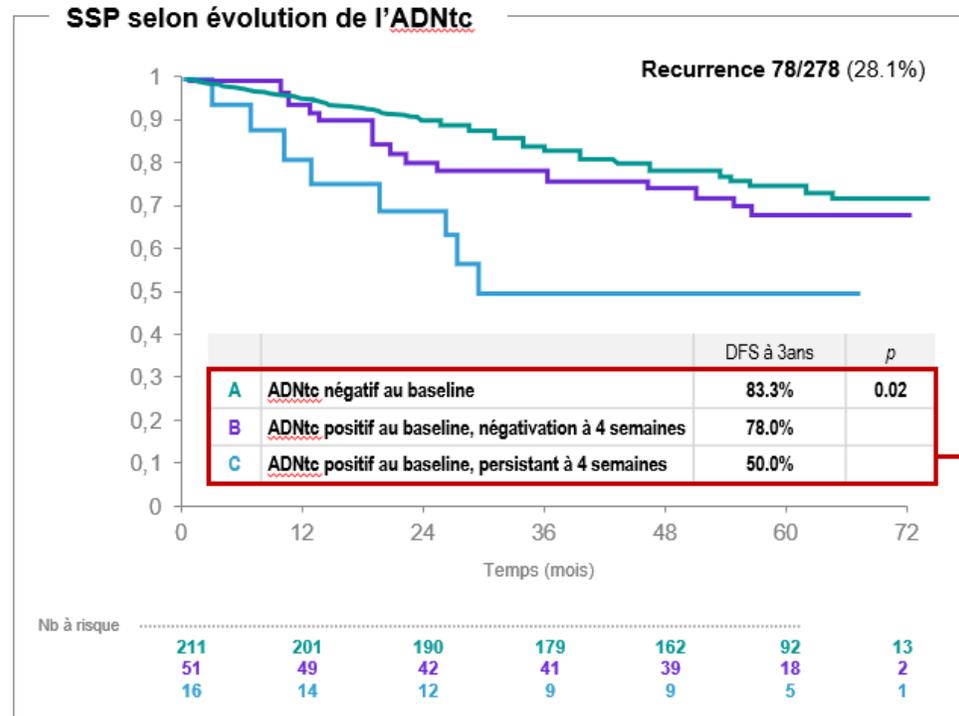


• La clairance de la mutation dans l'ADNc est un facteur pronostique de la réponse sous gémfitinib



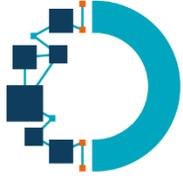
# Monitoring ADNc EGFR après chirurgie

## Intérêt de l'ADN circulant en situation adjuvante



Analyse multivarié pour SSP	HR (IC 95%)	p
Genre (femme vs homme)	0,70 (0,31-1,58)	0,39
Statut tabagique (absence vs présence)	1,55 (0,67-3,55)	0,31
Mutation <i>EGFR</i> (Del19 vs L858R)	0,68 (0,42-1,11)	0,12
ECOG PS (0 vs 1)	0,91 (0,21-4,01)	0,91
Stade (I vs II-III)	3,84 (2,91-5,06)	< 0,001
Groupe ADNtc	1,27 (1,03-1,57)	0,03

➤ Vers une meilleure stratification du risque de récurrence chez les patients en résection complète d'un CBNPC de stade IA-IIIa avec mutation activatrice *EGFR*. La négativation de l'ADNtc à 4 semaines *post-op* pourrait-elle à l'avenir nous guider concernant la stratégie adjuvante à adopter ?



# Etude INSIGHT-2

## Que faire après progression sous Osimertinib?

### Critères d'inclusion:

- CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation activatrice d'EGFR
- Résistance acquise à l'osimertinib en L1
- **Amplification de *MET* sur biopsie solide (TBx) FISH ou biopsie liquide (LBx) NGS (confirmée en centralisé) retrouvée à progression sous osimertinib**
- ECOG PS 0 ou 1
- Métastases cérébrales stables, traitées autorisées

R

Tepotinib 500 mg QD  
+  
Osimertinib 80 mg QD‡

Tepotinib monothérapie

### Objectif primaire :

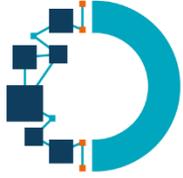
TRO selon RCI IRC chez les patients METamp TBx FISH traités par tepotinib plus osimertinib

### Objectifs secondaires :

- TRO selon RCI chez les patients:
  - METamp sur LBx NGS traités par tepotinib plus osimertinib
  - METamp sur TBx FISH traités par tepotinib en monothérapie

Résultats préliminaires présentés ;

Analyse primaire prévue quand l'ensemble des patients aura un suivi  $\geq 9$  mois



# Etude INSIGHT-2

## Que faire après progression sous Osimertinib?

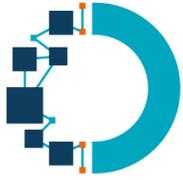
Tepotinib + Osimertinib (IRC)	<u>METamp TBx FISH en centralisé</u>		<u>METamp LBx NGS en centralisé</u>		Tepotinib monothérapie (IRC)	<u>METamp TBx FISH en centralisé</u>
	<u>Suivi</u>	<u>≥ 9 mois</u> (N=22)	<u>≥ 3 mois</u> (N=48)	<u>≥ 9 mois</u> (N=16)		<u>≥ 3 mois</u> (N=23)
<b>TRO</b> (95% CI)	<b>54.5%</b> (32.2, 75.6)	<b>45.8%</b> (31.4, 60.8)	<b>50.0%</b> (24.7, 75.3)	<b>56.5%</b> (34.5, 76.8)	<b>TRO</b> (95% CI)	<b>8.3%</b> (0.2, 38.5)
<b>MRO, n (%)</b>					<b>MRO, n (%)</b>	
<u>Réponse partielle</u>	12 (54.5)	22 (45.8)	8 (50.0)	13 (56.5)	<u>Réponse partielle</u>	1 (8.3)
<u>Stabilité</u>	2 (9.1)	5 (10.4)	1 (6.3)	1 (4.3)	<u>Stabilité</u>	2 (16.7)
<u>Progression</u>	4 (18.2)	10 (20.8)	5 (31.3)	5 (21.7)	<u>Progression</u>	8 (66.7)
<u>Non évaluée</u>	4 (18.2)	11 (22.9)*	2 (12.5)	4 (17.4)	<u>Non évaluée</u>	1 (8.3)

Des TRO similaires ont été reportés selon METamp GCN (TBx FISH):  
 Patients avec ≥3 mois de suivi (N=48) : **≥10 GCN**: 51.9% (95% CI: 31.9, 71.3) (N=27);  
**5-<10 GCN**: 40.0% (95% CI: 19.1, 63.9) (N=20)†

7 patients ont switché pour tepotinib plus osimertinib et 5 d'entre eux reçoivent encore l'association

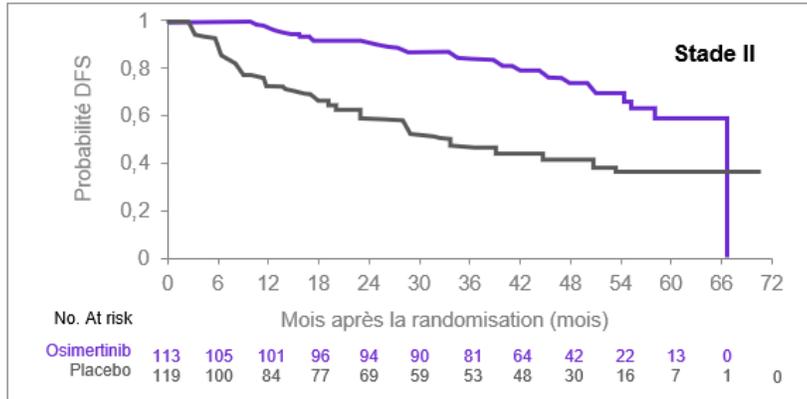
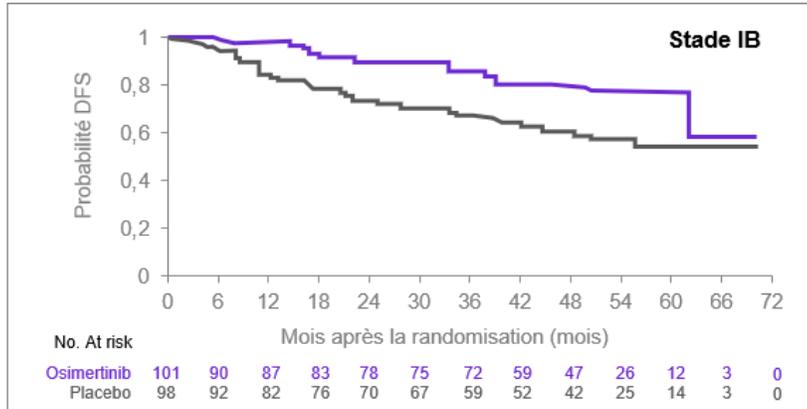
➤ **TRO confirmé de 54.5% chez les patients METamp détecté sur TBx en FISH avec ≥ 9 mois de suivi**

**Possible Nouvelle option thérapeutique en deuxième ligne**

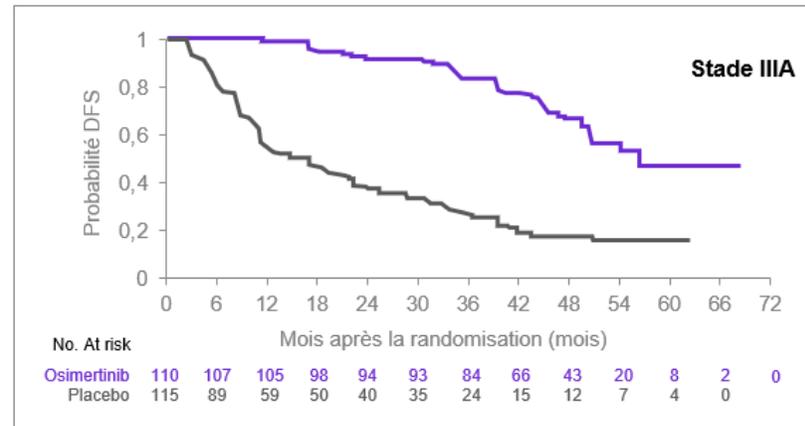


# Etude ADAURA

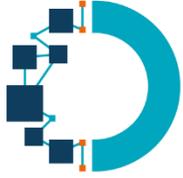
## Actualisation des données



	Stade IB	Stade II	Stade IIIA
DFS <u>taux à 4 ans</u> , % (95% CI)			
Osimertinib	80 (69, 87)	75 (65, 83)	66 (55, 75)
Placebo	60 (49, 69)	43 (34, 52)	16 (10, 24)
<u>Tous</u> HR I (IC 95%)	0.44 (0,25 - 0,76)	0.33 (0,21 - 0,50)	0.22 (0,15 - 0,31)

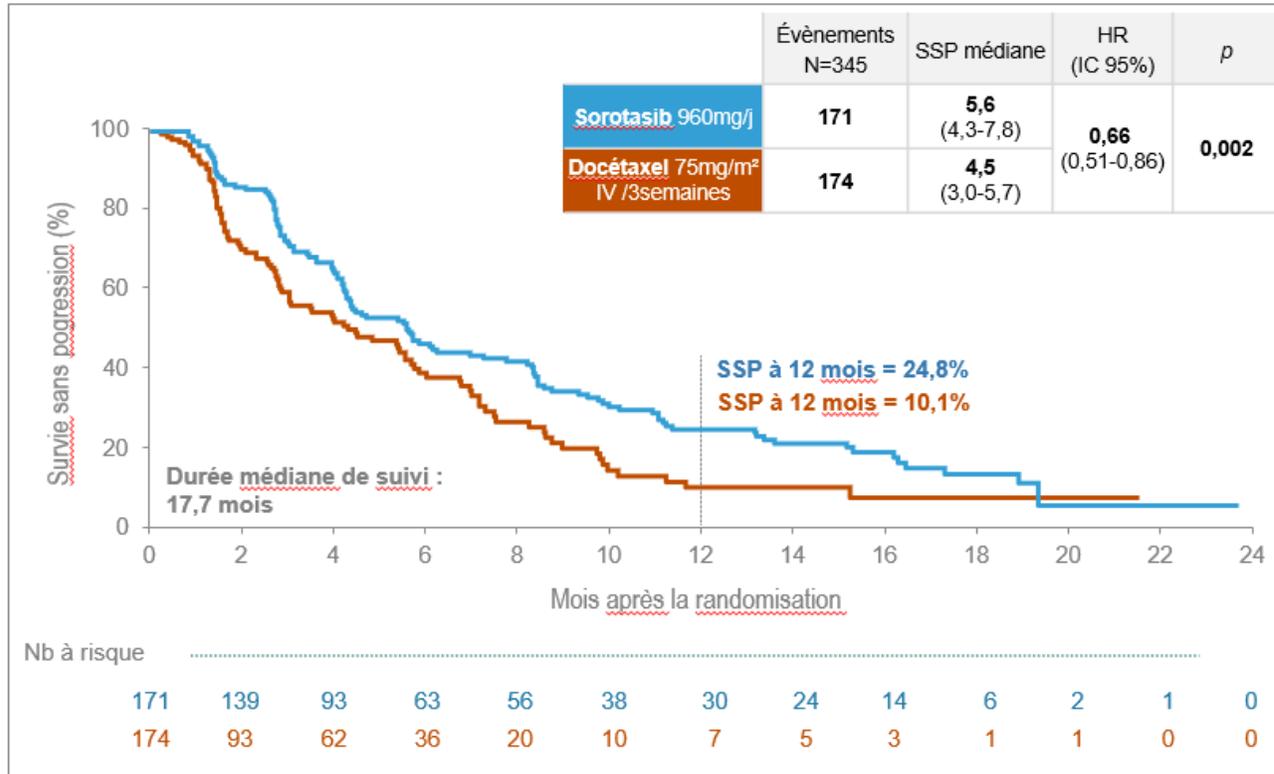


**Confirmation de l'efficacité même dans les stades précoces**  
**Inflexion des courbes après 3 ans : faut-il continuer l'Osimertinib ?**  
**En attente des résultats de SG**

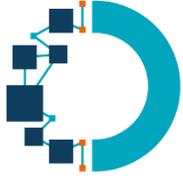


# Etude CODEBREAK 200

## Sotorasib en cas de mutation KRAS G12C après CT et IT

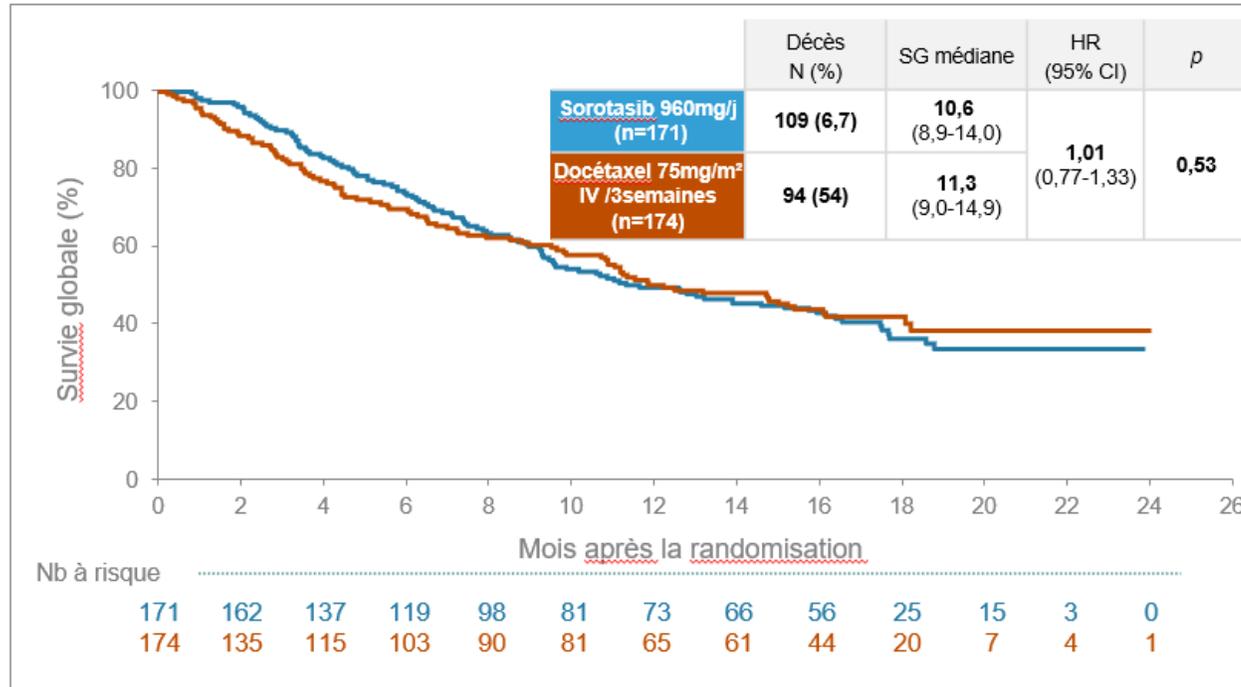


- Étude positive avec diminution du risque de progression de 34% par rapport au docétaxel ( $p = 0,002$ ) ;
- SSP à 12 mois de 24,8% avec sotorasib versus 10,1% avec docétaxel



# Etude CODEBREAK 200

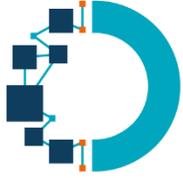
## Sotorasib en cas de mutation KRAS G12C après CT et IT



➔ Pas de différence significative en termes de survie globale

	Sotorasib 960 mg / jour (N = 169)	Docétaxel 75 mg/m <sup>2</sup> IV /3semaines (N = 151)
Effets indésirables, n (%)	166 (98,2)	148 (98,0)
Grade ≥3	121 (71,6)	91 (60,3)
Effets indésirables sévères, n (%)	119 (70,4)	130 (86,1)
Grade ≥3	56 (33,1)	61 (40,4)
Sévères	18 (10,7)	34 (22,5)
Menant à une interruption de dose*	60 (35,5)	23 (15,2)
Menant à une réduction de dose†	26 (15,4)	40 (26,5)
Menant à un arrêt de traitement‡	16 (9,5)	17 (11,3)
Décès toxiques§, n (%)	1 (0,6)	2 (1,3)
Durée de traitement, semaines, médiane (range)	20 (0,4, 101)	12 (3, 101)

➔ Meilleure tolérance du sotorasib

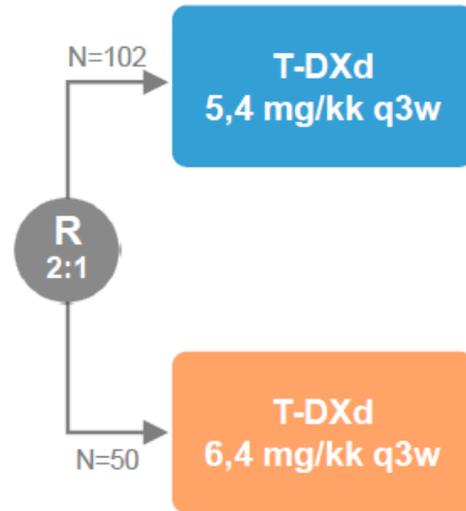


# Etude DESTINY

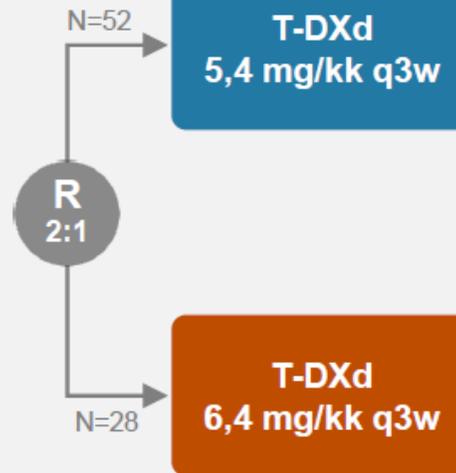
## Trastuzumab-Deruxtecan CBNPC avec amplification HER2

### Critères principaux :

- CBNPC avancé avec altération HER2
- PS 0-1
- $\geq 1$  ligne de traitement préalable à base de platine
- Période de "washout"
- Atteinte du SNC autorisée si traité/asymptomatique
- Stratification : exposition préalable aux anti-PD(L)1



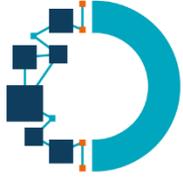
### Cohorte « précoce » pré-spécifiée (analyse intermédiaire) :



**Objectif primaire :**  
Taux de réponse selon comité indépendant

### Cohorte "précoce":

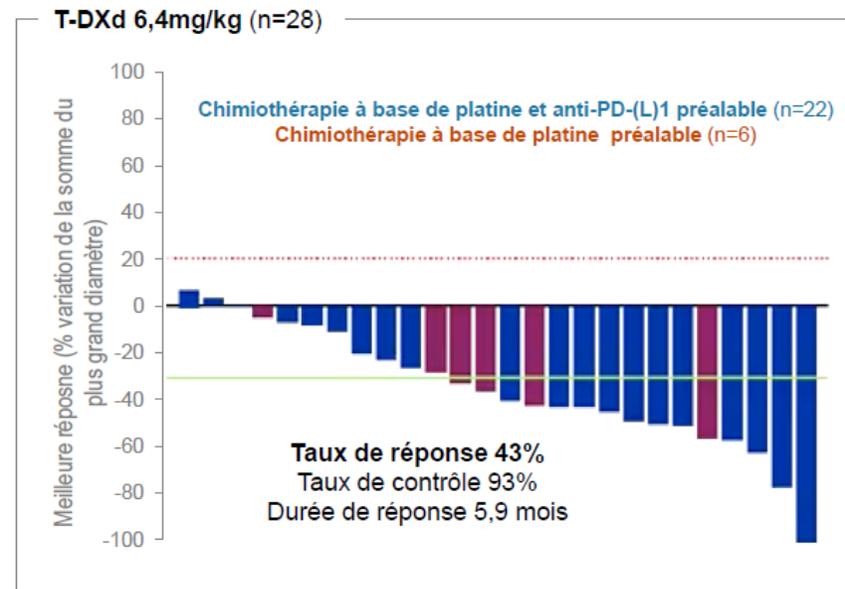
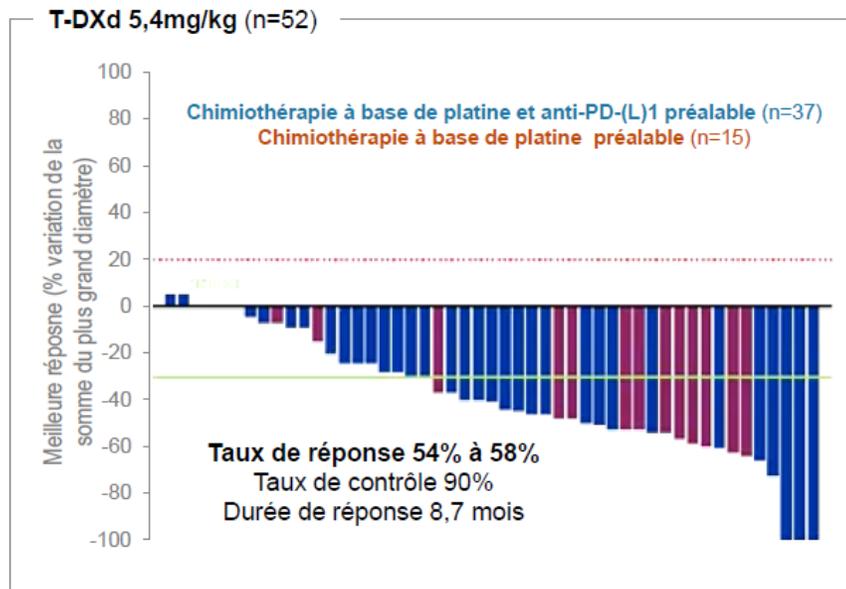
- Patients randomisés  $\geq 4,5$  mois avant l'analyse intermédiaire (>3 évaluations après randomisation)



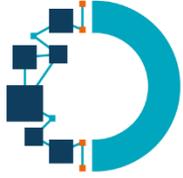
# Etude DESTINY

## Trastuzumab-Deruxtecan CBNPC avec amplification HER2

### Cohorte pré-spécifiée : données d'efficacité



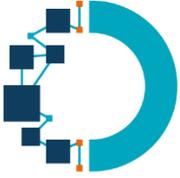
Cohorte « précoce »	Etude	N	TRO (%)	Taux de contrôle (%)	Durée de réponse (mo.)	SSP (mo.)	SG (mo.)	G3/4 EI (%)	Pneumo. interstielle (%)	suiti (%)
Destiny Lung 02 T-DXd 5,4mg/kg	Ph2	52	54%	90%	8,7mo	-	-	37%	8%	5,6mo
Destiny Lung 02 T-DXd 6,4mg/kg	Ph2	28	43%	93%	5,9mo	-	-	71%	18%	5,4mo
Destiny Lung 01 T-DXd 5,4mg/kg	Ph2	91	55%	92%	9,3mo	8,2mo	17,8mo	46%	26%	13mo



# Conclusions

## Phase non métastatique

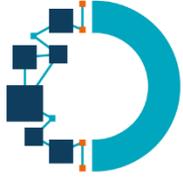
- **Rôle de l'immunothérapie néo-adjuvante ou adjuvante**
  - Neo-adjuvant : CT-IT (Check MATE 816 prometteuse) ou doublet d'IT
  - Adjuvant : keynote 091 résultats discordants
- **Confirmation efficacité anti-EGFR en adjuvant**
  - Question de la durée
  - Données de SG non disponibles



# Conclusions

## Phase métastatique sans addictions oncogéniques

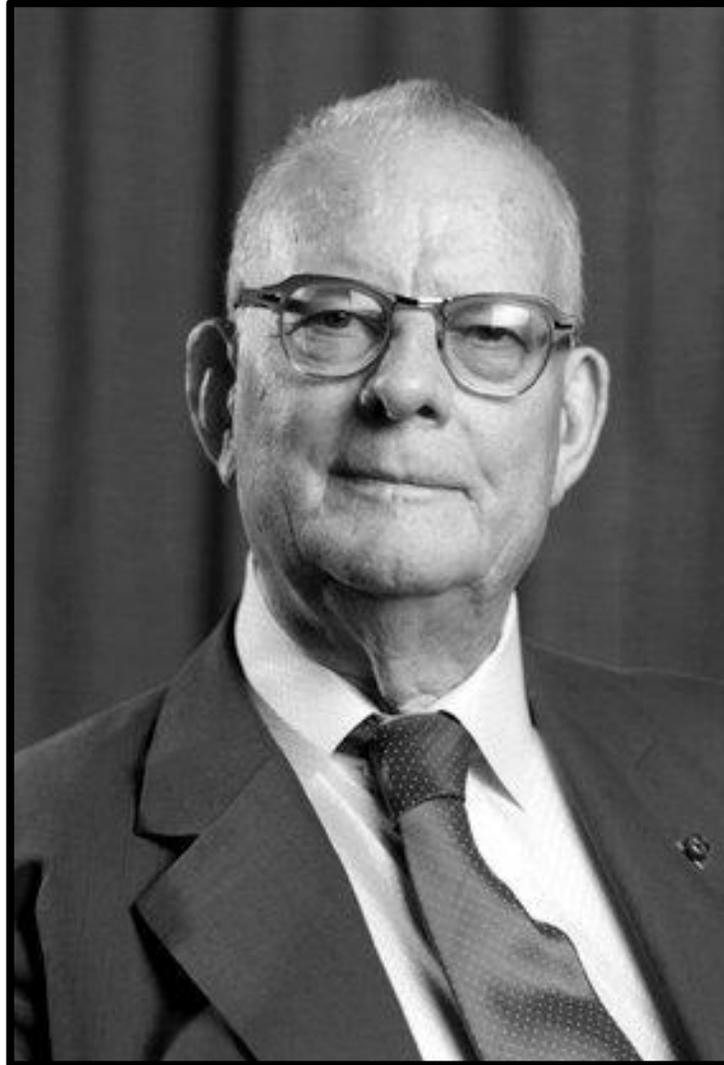
- Immunothérapie seule chez les patients agés : essai IPSOS
- Indice sur la possibilité d'arrêter l'IT (essai DICIPLE)
- Preuve de concept : poursuivre l'IT à progression en introduisant deuxième ligne EWPOWER Lung1
- Intérêt des double immunothérapies selon pronostic ( **STK11**, métas cérébrales)
- Confirmation efficacité de l'association Pembro-CT
  - Mise à jours des essais KEYNOTE 407 et 189



# Conclusions

## Phase métastatique avec addictions oncogéniques

- **Sotorasib: confirmation de son indication en 2<sup>eme</sup> ligne chez les patients KRAS G12c muté (CODEBREAK 200)**
- **Place des Anti-MET apres anti EGFR ( INSIGHT)**
- **Anti-HER2 chez les HER mutés (DESTINY-LUNG 02)**



“Without data  
you’re just  
another person  
with an opinion.”

- W. Edwards Deming,  
Data Scientist

**FIN**

