

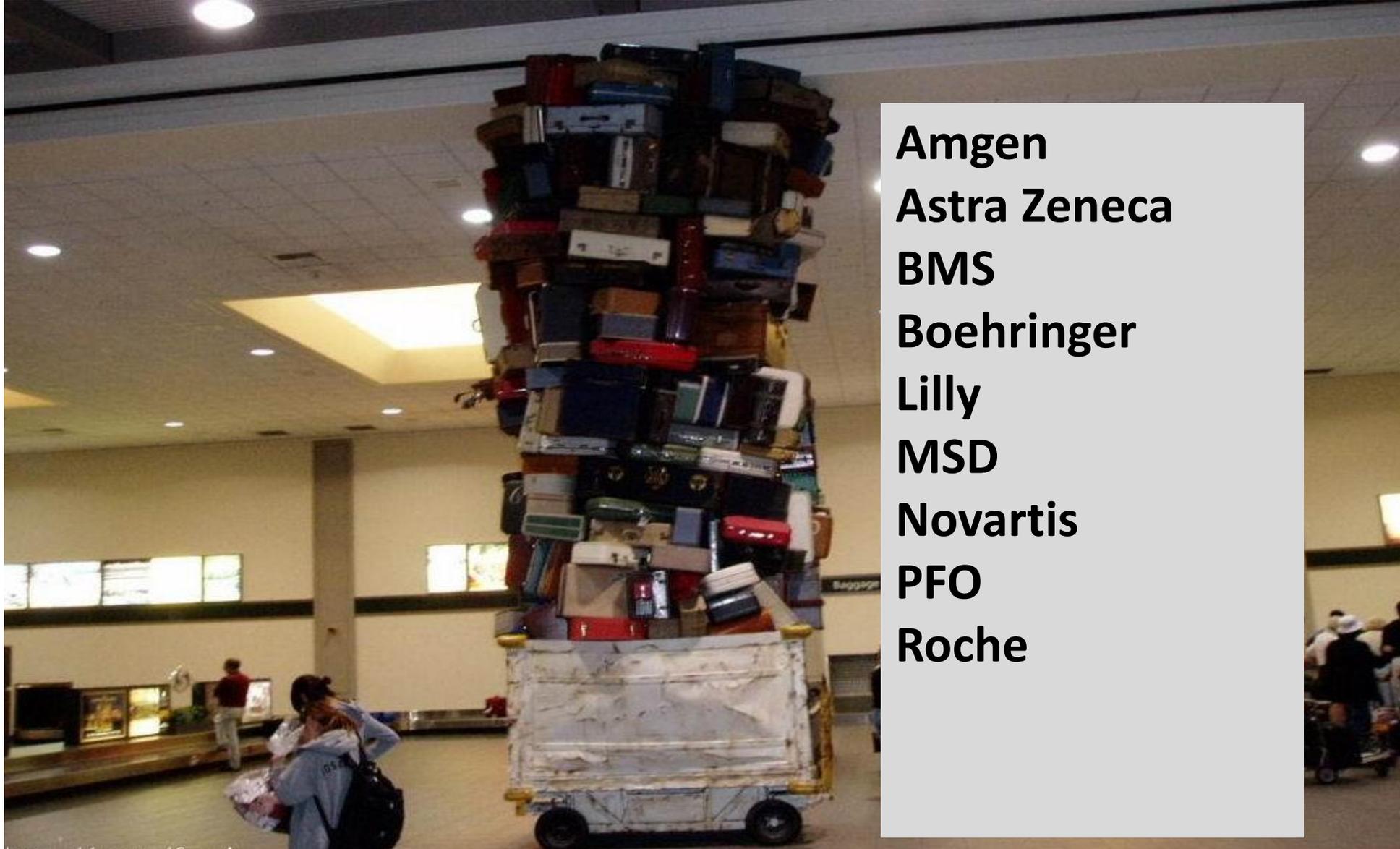
CBP NAPC localement avancés Quelle place pour l'immunothérapie?



Pr A Vergnenègre
Unité d'Oncologie Thoracique et Cutanée
CHU Dupuytren, Limoges



Conflits d'intérêt : pour participation à des congrès, communications, actions de formation, travaux de recherche, participation à des groupes d'experts, rédaction d'articles ou documents, conseils et expertises



Amgen
Astra Zeneca
BMS
Boehringer
Lilly
MSD
Novartis
PFO
Roche

Survie des NAPC stades III non résécables

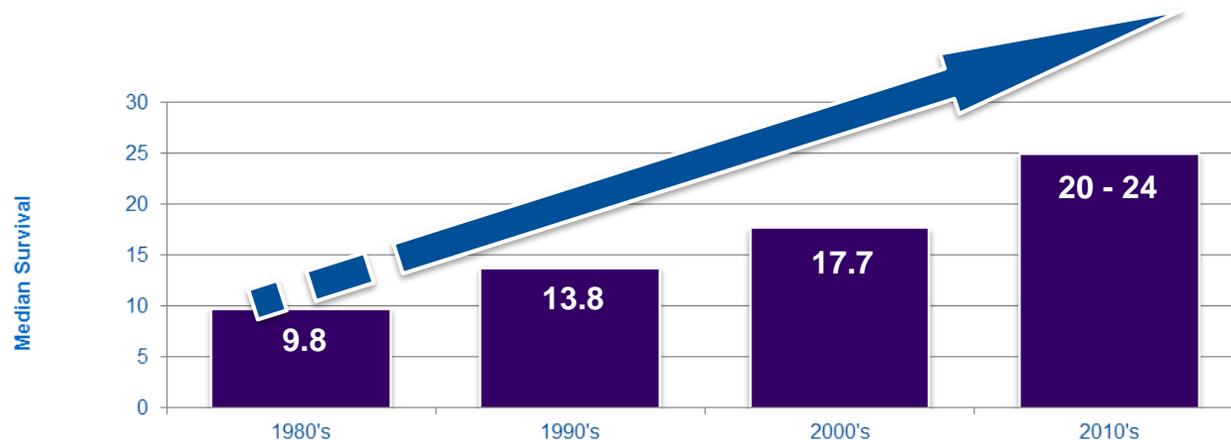
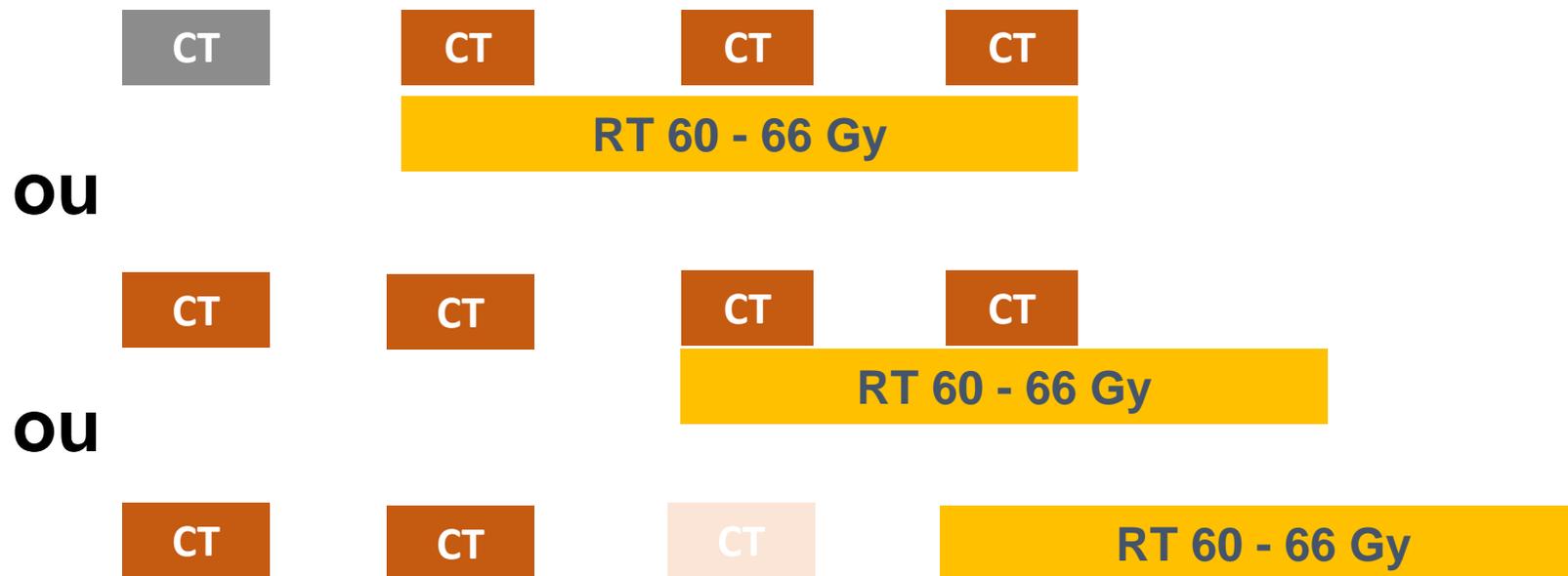
- CT/RT séquentielle: médiane 13.7 mois et 10.6% de survie à 5 ans¹
- CT/RT concomitante:
 - Meta-analyse¹: médiane 17 mois et 15.1% de survie à 5 ans
 - PROCLAIM² (bras standard): médiane 25 mois et 37% de survie à 3 ans
 - RTOG 0617³ (bras standard): médiane 28.7 mois et 58% de survie à 2 ans
- Globalement moins de 25% des patients sont vivants à 5 ans

¹Auperin A, et al. *J Clin Oncol*. 2010.

²Senan S, et al. *J Clin Oncol*. 2016.

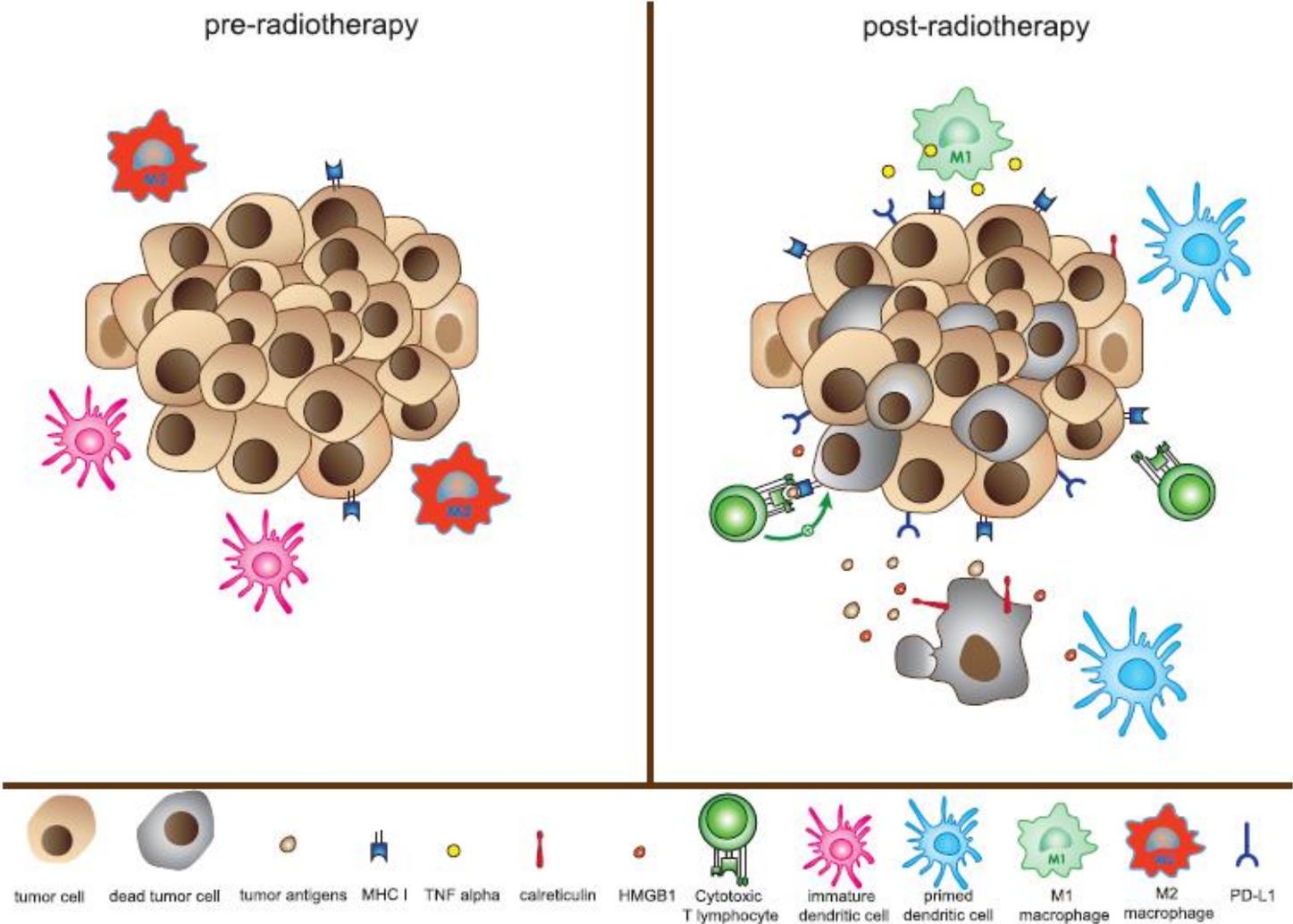
³Bradley J et al, *Lancet Oncol* 2015

En pratique en 2017



Immunothérapie et RT

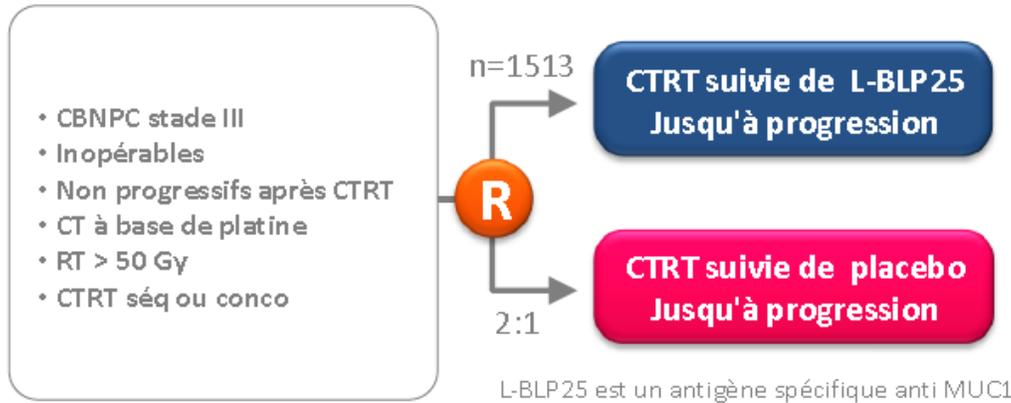
Changements immunologiques liés à la RT



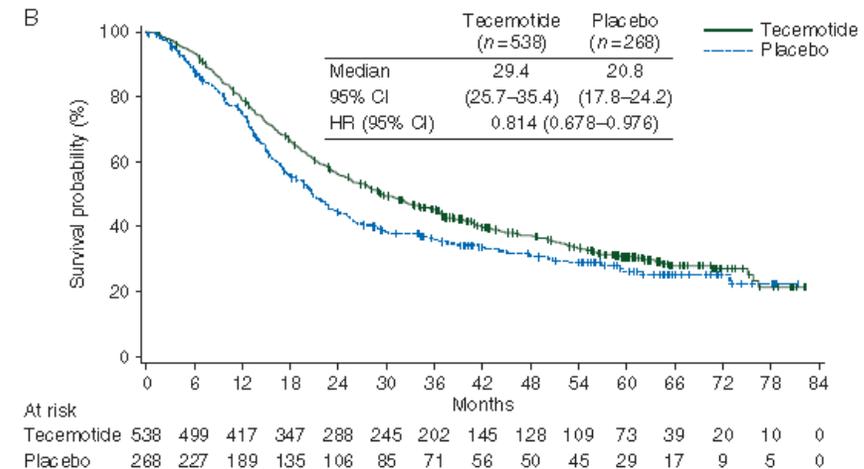
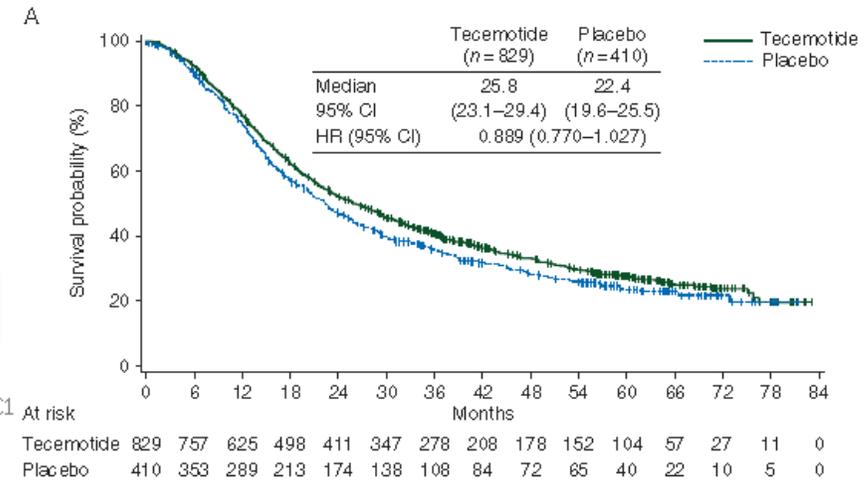
Plusieurs types d'approches

- Immunothérapie en traitement adjuvant après RT-CT:
 - Inhibiteurs de points de contrôle (anti PD-1 et anti PDL-1):
 - Essai PACIFIC avec Durvalumab
 - Vaccinothérapie:
 - Essai START négatif
 - Essais START2 et INSPIRE
- Immunothérapie en traitement d'induction avant chirurgie
- Immunothérapie pendant la RT ou la RT-CT:
 - Stades localement avancés:
 - 1 essai de phase I avec le pembrolizumab + RT-CT
 - Stades métastatiques:
 - SBRT sur un site tumoral + immunothérapie
 - Effet abscopal
 - Cas cliniques, essais en cours (expérience du mélanome...)

Essai START (tecemotide ou L-BLP25)

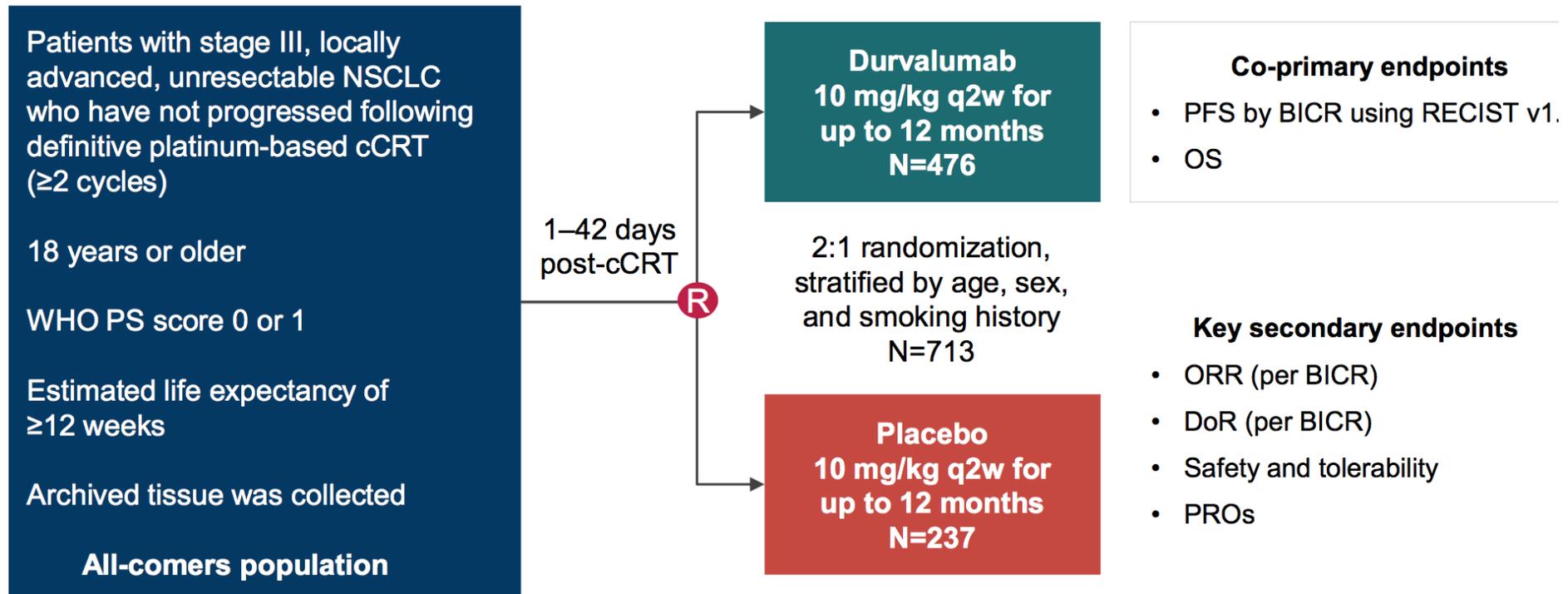


- Pas de différence en survie globale sur la population totale
- Bénéfice significatif en survie globale pour les patients traités par RT-CT concomitante (2/3 des pts):
 - 29,4 mois vs 20,8 mois
 - HR = 0,81 (IC95%: 0,68-0,98); p=0,026



PACIFIC: A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III STUDY OF DURVALUMAB AFTER CHEMORADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH STAGE III, LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE NSCLC

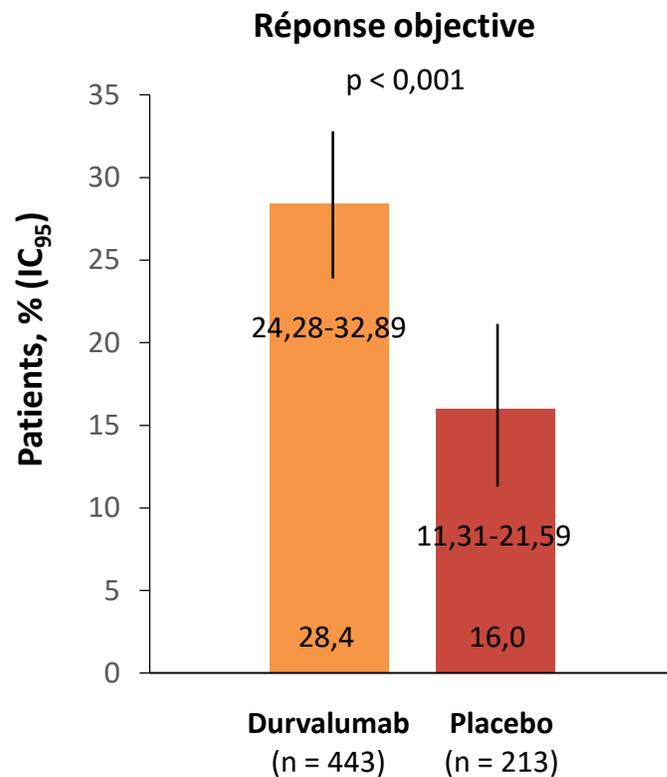
Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, International Study



*Defined as the time from randomization (which occurred up to 6 weeks post-cCRT) to the first documented event of tumor progression or death in the absence of progression.
ClinicalTrials.gov number: NCT02125461 BICR, blinded independent central review; cCRT, concurrent chemoradiation therapy; DoR, duration of response; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PROs, patient-reported outcomes; PS, performance status; q2w, every 2 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WHO, World Health Organization

• Étude PACIFIC (3)

Activité antitumorale par BICR, en ITT

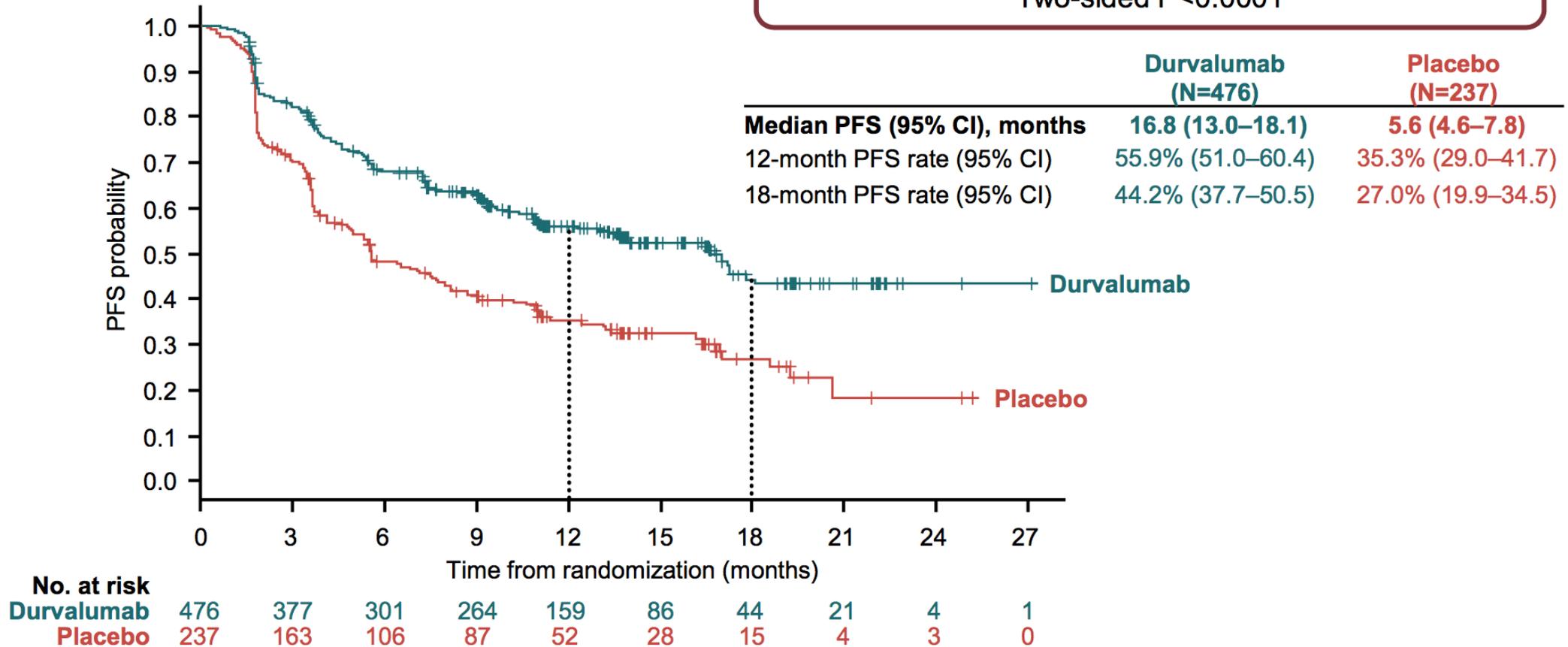


Effet du traitement :
RR = 1,78 ; IC₉₅ : 1,27-2,51

	Durvalumab (n = 443)	Placebo (n = 213)	HR (IC ₉₅)
Meilleure réponse globale, n (%)			
Réponse complète	6 (1,4)	1 (0,5)	
Réponse partielle	120 (27,1)	33 (15,5)	
Stabilisation	233 (52,6)	119 (55,9)	
Progression	73 (16,5)	59 (27,7)	
Non évaluable	10 (2,3)	1 (0,5)	
Durée médiane de la réponse, mois (IC₉₅)	NR	13,8 (6,2-NR)	0,43 (0,22-0,84)
Réponse en cours (au cutoff) [%]			
À 12 mois	72,8	56,1	
À 18 mois	72,8	46,8	

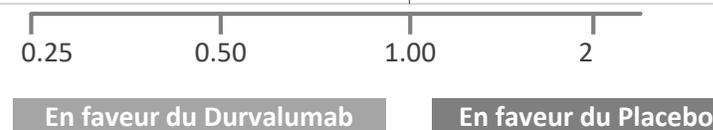
PACIFIC: PFS by BICR (Primary Endpoint; ITT)

Stratified hazard ratio, 0.52 (95% CI, 0.42–0.65)
Two-sided P<0.0001

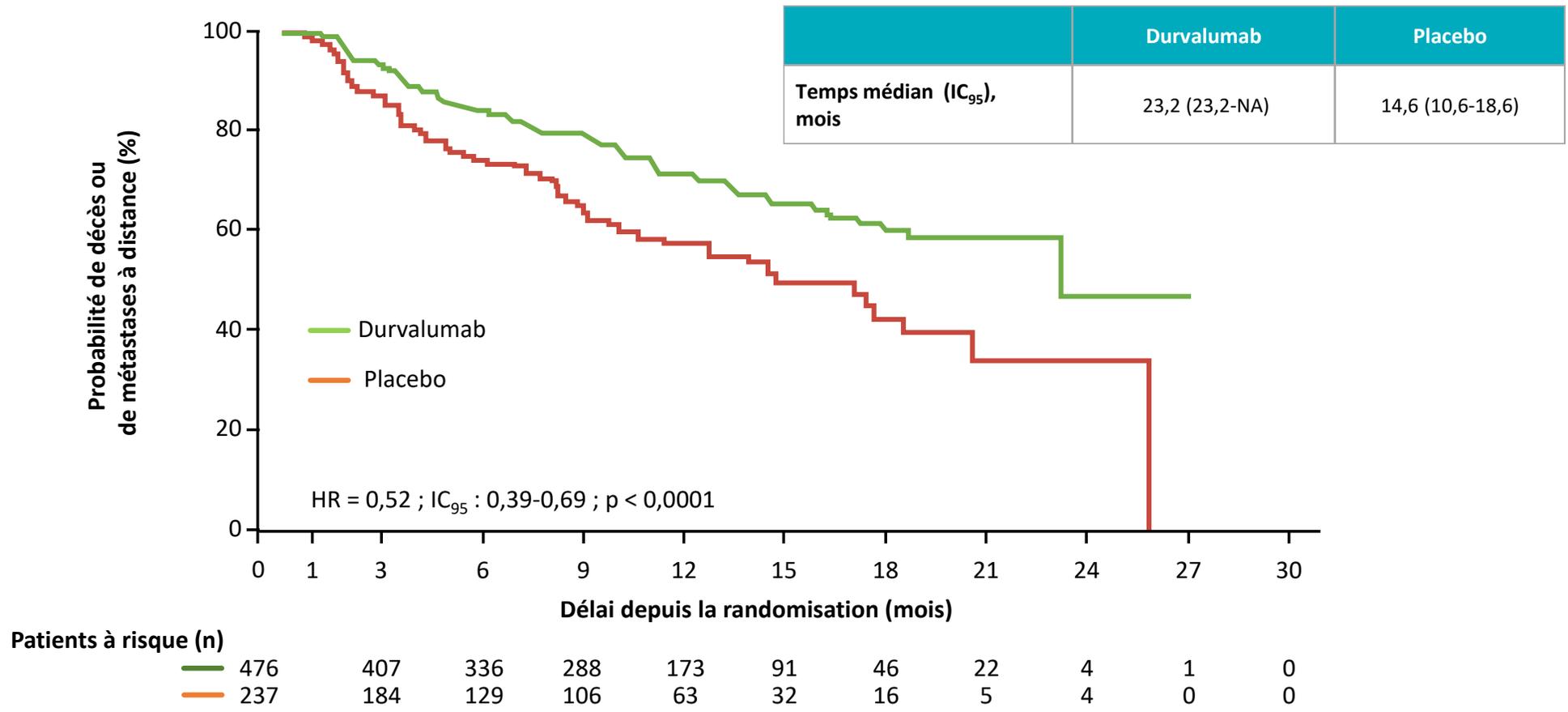


PACIFIC : Analyse de sous-groupes de la survie sans progression

Sous-groupe (no of patient)		Durvalumab	Placebo	Unstratified hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	
All patients		476	237		0.55 (0.45-0.68)
Sex	Male	334	166		0.56 (0.44-0.71)
	Female	142	71		0.54 (0.37-0.79)
Age at randomization	<65 yr	261	130		0.43 (0.32-0.57)
	≥65 yr	215	107		0.74 (0.54-1.01)
Smoking status	Smoker	433	216		0.59 (0.47-0.73)
	Nonsmoker	43	21		0.29 (0.15-0.57)
NSCLC disease stage	III A	252	125		0.53 (0.40-0.71)
	III B	212	107		0.59 (0.44-0.80)
Tumor histologic type	Squamous	224	102		0.68 (0.50-0.92)
	Nonsquamous	252	135		0.45 (0.33-0.59)
Best response	Complete response	9	7	-	-
	Partial response	232	111		0.55 (0.41-0.75)
	Stable disease	222	114		0.55 (0.41-0.74)
PD-L1 status	≥25%	115	44		0.41 (0.26-0.65)
	<25%	187	105		0.59 (0.43-0.82)
	Unknown	174	88		0.59 (0.42-0.83)
EGFR mutation	Positive	29	14		0.76 (0.35-1.64)
	Negative	315	165		0.47 (0.36-0.60)
	Unknown	132	58		0.79 (0.52-1.20)



Étude PACIFIC : Délai avant la survenue d'un décès ou de métastases à distance (ITT)



PACIFIC : Effets indésirables

Event	Durvalumab (N = 475)		Placebo (N = 234)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade*	Grade 3 or 4
	<i>Number of patients with event (percent)</i>			
Any event	460 (96.8)	142 (29.9)	222 (94.9)	61 (26.1)
Cough	168 (35.4)	2 (0.4)	59 (25.2)	1 (0.4)
Pneumonitis or radiation pneumonitis	161 (33.9)	16 (3.4)	58 (24.8)	6 (2.6)
Fatigue	113 (23.8)	1 (0.2)	48 (20.5)	3 (1.3)
Dyspnea	106 (22.3)	7 (1.5)	56 (23.9)	6 (2.6)
Diarrhea	87 (18.3)	3 (0.6)	44 (18.8)	3 (1.3)
Pyrexia	70 (14.7)	1 (0.2)	21 (9.0)	0
Decreased appetite	68 (14.3)	1 (0.2)	30 (12.8)	2 (0.9)
Nausea	66 (13.9)	0	31 (13.2)	0
Pneumonia	62 (13.1)	21 (4.4)	18 (7.7)	9 (3.8)
Arthralgia	59 (12.4)	0	26 (11.1)	0
Pruritus	58 (12.2)	0	11 (4.7)	0
Rash	58 (12.2)	1 (0.2)	17 (7.3)	0
Upper respiratory tract infection	58 (12.2)	1 (0.2)	23 (9.8)	0
Constipation	56 (11.8)	1 (0.2)	20 (8.5)	0
Hypothyroidism	55 (11.6)	1 (0.2)	4 (1.7)	0
Headache	52 (10.9)	1 (0.2)	21 (9.0)	2 (0.9)
Asthenia	51 (10.7)	3 (0.6)	31 (13.2)	1 (0.4)
Back pain	50 (10.5)	1 (0.2)	27 (11.5)	1 (0.4)
Musculoskeletal pain	39 (8.2)	3 (0.6)	24 (10.3)	1 (0.4)
Anemia	36 (7.6)	14 (2.9)	25 (10.7)	8 (3.4)

Étude PACIFIC : Conclusion

- Analyse intermédiaire qui démontre une amélioration significative de la SSP dans le bras durvalumab : HR = 0,52 ; $p < 0,0001$ (augmentation médiane de 11 mois)
 - En population globale et dans tous les sous-groupes préspecifiés
 - Bénéfice significatif du durvalumab sur le taux de réponse : 28,4 % (versus 16 % sous placebo ; $p < 0,0001$)
 - Avec des durées durables de réponse : médiane non atteinte dans le bras durvalumab, contre 13,8 mois dans le bras placebo
 - Profil de tolérance comparable à celui déjà rapporté avec les autres inhibiteurs de PD-1/PD-L1 en monothérapie
 - Poursuite de l'étude en aveugle : données de SG non encore matures
- Le durvalumab : une nouvelle option thérapeutique pour le traitement des CBNPC localement avancés, de stade III, non résécables après RCT**

IC et RT: essais en cours

	Phase	Schéma	Primary endpoint	Sponsor	Nom	N° enreg.
durvalumab	III	CT/RT→D vs placebo	PFS/OS	AZ	PACIFIC	NCT 02125461
nivolumab	III	PE/RT→nivo vs placebo	OS/PFS	RTOG	RTOG 3505	NCT02768558
pembrolizumab	II	cCT/RT → pembro	Time to death or distant mets	HOOSIER		NCT02343952
pembrolizumab	I	wPC/RT/pembro	Safety	RUTGERS		NCT02621398
atezolizumab	IIR	wPC/RT→ atezo vs atezo/wPC/RT→ atezo	Safety/ Timing	MD Anderson		NCT02525757
nivolumab	II	nivo/CT/RT → nivo	Gr≥3 pneumonitis	ETOP	NICOLAS	NCT02434081

IC et RT: essais en cours

ETOP 6-14 NICOLAS

EudraCT 2014-005097-11

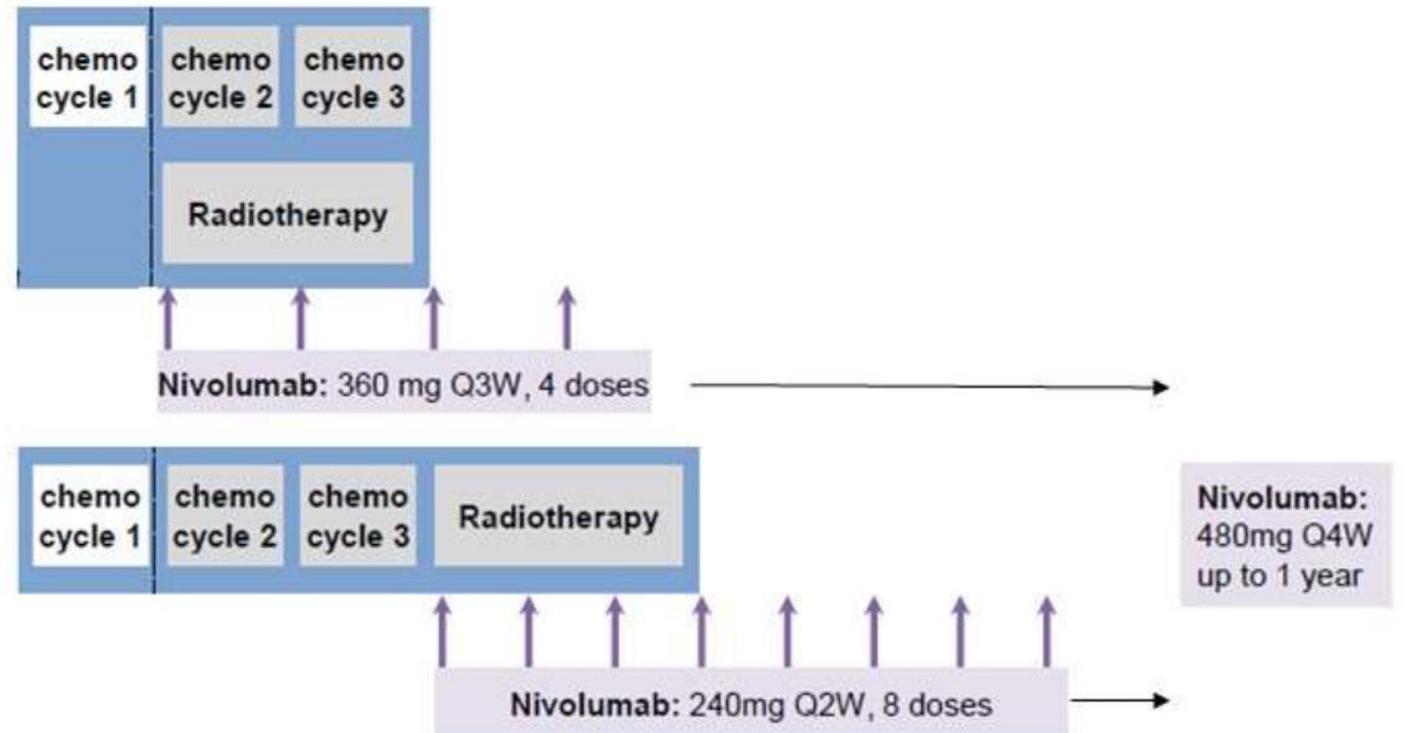
BMS grant

PI :

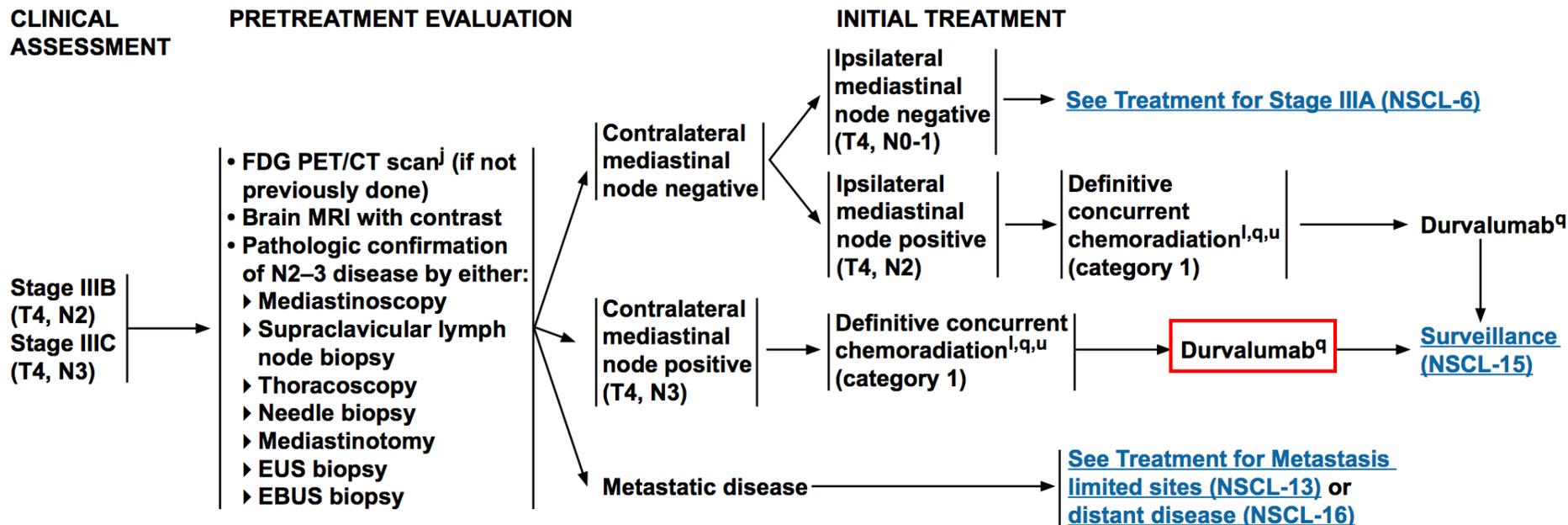
S. Peters and D. De Ruyscher

Primary endpoint

Grade >3 pneumonitis any time during 6 m from end of RT



NCCN Guidelines version 2.2018



CHEMOTHERAPY REGIMENS USED WITH RADIATION THERAPY

Concurrent Chemotherapy/RT Regimens

- Cisplatin 50 mg/m² on days 1, 8, 29, and 36; etoposide 50 mg/m² days 1–5, 29–33; concurrent thoracic RT^{a,b,*,†}
- Cisplatin 100 mg/m² days 1 and 29; vinblastine 5 mg/m²/weekly x 5; concurrent thoracic RT^{b,*,†}
- Carboplatin AUC 5 on day 1, pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days for 4 cycles; concurrent thoracic RT^c (nonsquamous)*,†
- Cisplatin 75 mg/m² on day 1, pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days for 3 cycles; concurrent thoracic RT^{d,e} (nonsquamous)*,† ± additional 4 cycles of pemetrexed 500 mg/m²†
- Paclitaxel 45–50 mg/m² weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT^{f,*,†} ± additional 2 cycles of paclitaxel 200 mg/m² and carboplatin AUC 6†

Consolidation Therapy for Patients with Unresectable Stage III NSCLC, PS 0-1, and No Disease Progression After 2 or More Cycles of Definitive Chemoradiation
Durvalumab 10 mg/kg IV every 2 weeks for up to 12 months^h

*Regimens can be used as preoperative/adjuvant chemotherapy/RT.

†Regimens can be used as definitive concurrent chemotherapy/RT.

NCCN Guidelines version 2.2018

CHEMOTHERAPY REGIMENS USED WITH RADIATION THERAPY

Concurrent Chemotherapy/RT Regimens

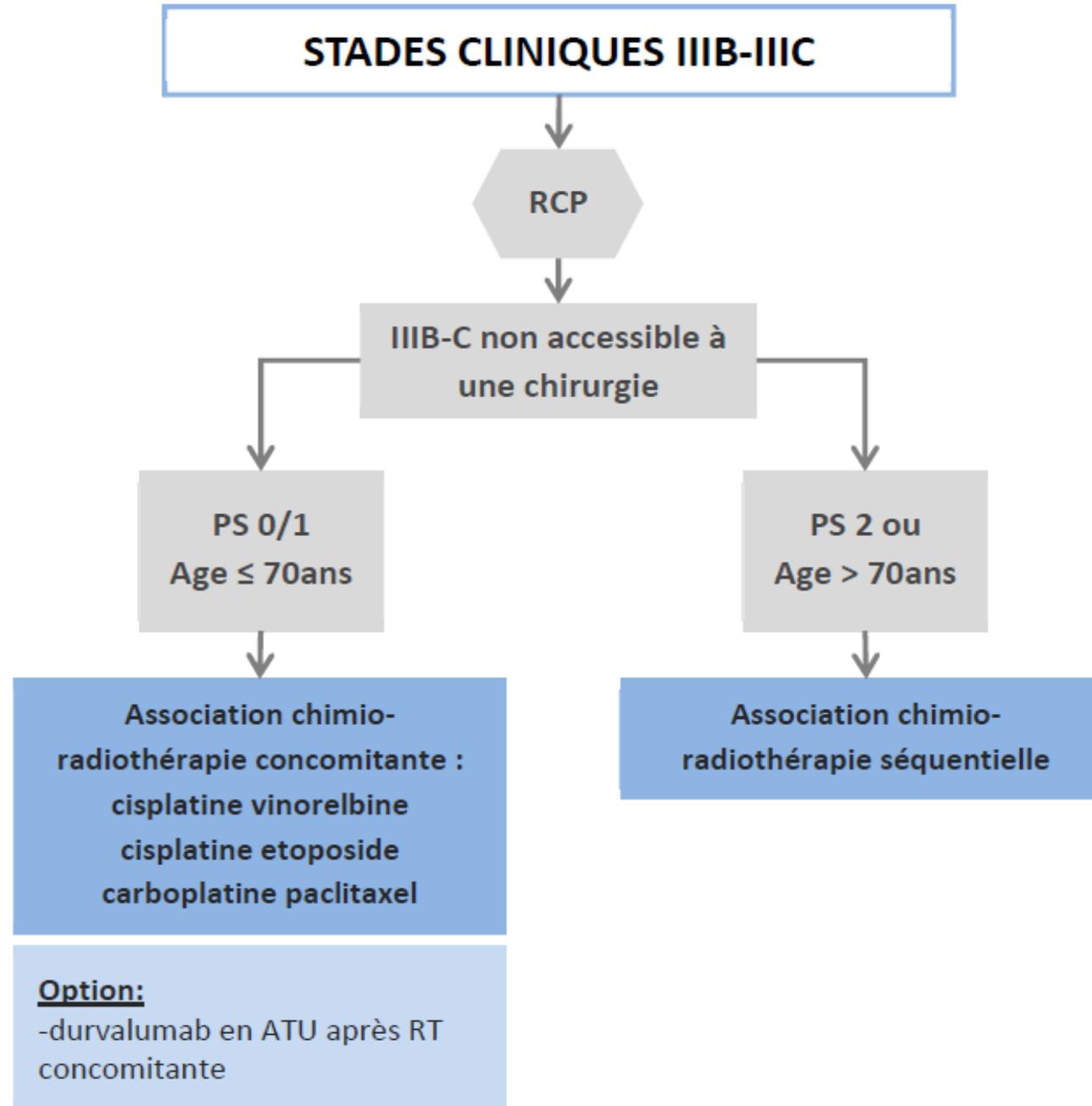
- Cisplatin 50 mg/m² on days 1, 8, 29, and 36; etoposide 50 mg/m² days 1–5, 29–33; concurrent thoracic RT^{a,b,*,†}
- Cisplatin 100 mg/m² days 1 and 29; vinblastine 5 mg/m²/weekly x 5; concurrent thoracic RT^{b,*,†}
- Carboplatin AUC 5 on day 1, pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days for 4 cycles; concurrent thoracic RT^c (nonsquamous)^{*,†}
- Cisplatin 75 mg/m² on day 1, pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days for 3 cycles; concurrent thoracic RT^{d,e} (nonsquamous)^{*,†} ± additional 4 cycles of pemetrexed 500 mg/m²[†]
- Paclitaxel 45–50 mg/m² weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT^{f,*,†} ± additional 2 cycles of paclitaxel 200 mg/m² and carboplatin AUC 6[†]

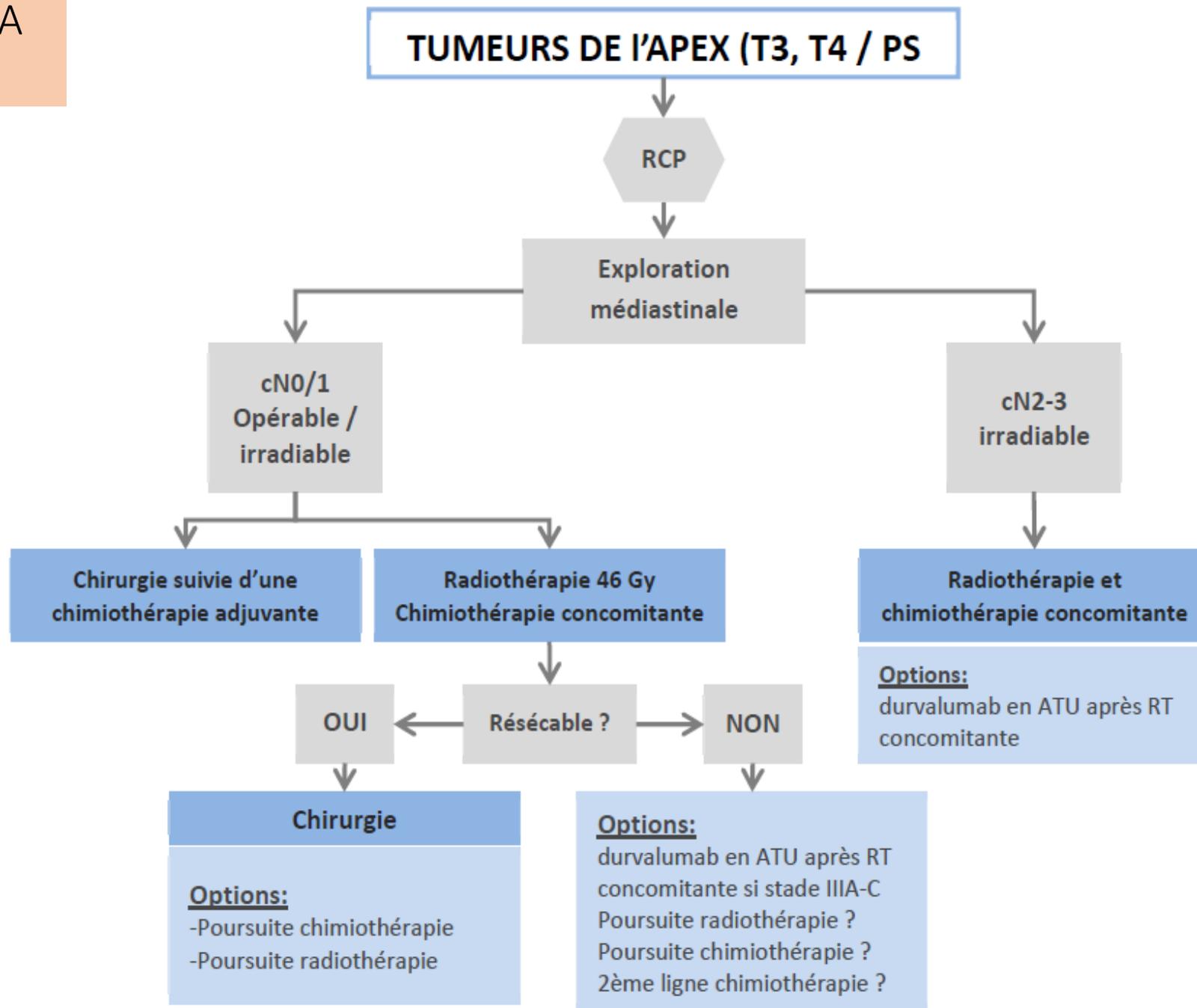
Consolidation Therapy for Patients with Unresectable Stage III NSCLC, PS 0-1, and No Disease Progression After 2 or More Cycles of Definitive Chemoradiation

Durvalumab 10 mg/kg IV every 2 weeks for up to 12 months^h

*Regimens can be used as preoperative/adjuvant chemotherapy/RT.

†Regimens can be used as definitive concurrent chemotherapy/RT.





Stades localement avancés

- IO en consolidation
- Place de l'immunothérapie/radiothérapie
 - Concomitant ?
 - Induction ?
- Traitements combinés IC/RT/CT ?