



Actualités en Oncologie Thoracique

Jeudi 14 Octobre 2021

Domaine de la Tuilerie

DELDYCKE Clotilde
PH Oncologie médicale
CHU Poitiers

POST CONGRES ESMO 2021



CBNPC non métastatiques

CBNPC métastatiques avec addiction

CBNPC métastatiques sans addiction

CBPC

Mésothéliomes

CBNPC non métastatiques

Lung ART

PACIFIC – R

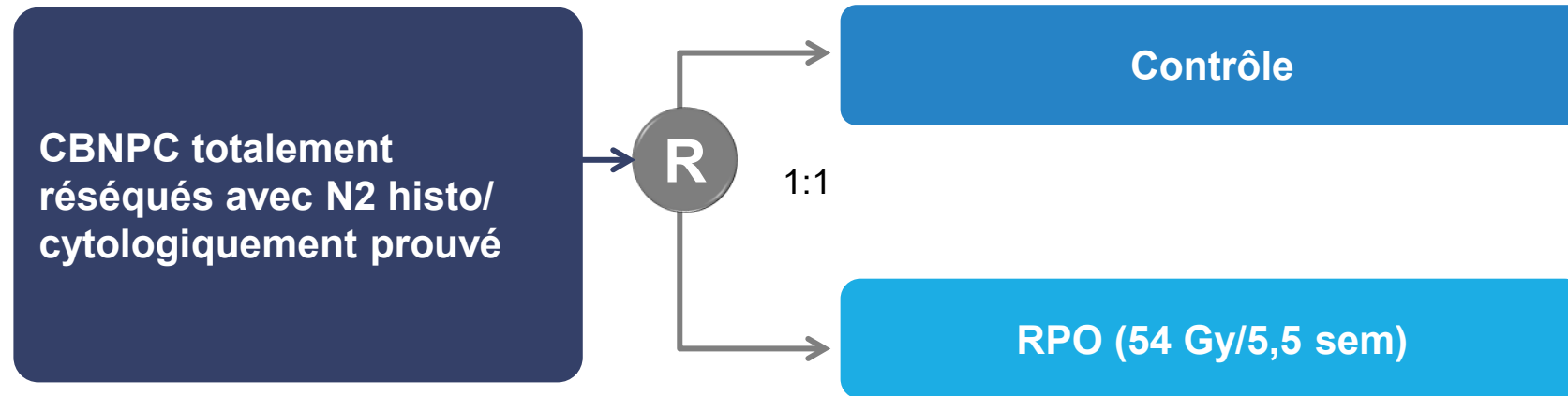
COAST

Etude Lung ART

Essai international randomisé, comparant la radiothérapie conformationnelle post-opératoire (RPO) à l'absence de RPO, chez des patients atteints d'un CBNPC complètement réséqué et avec envahissement ganglionnaire médiastinal N2.

Etude LUNG ART: design de l'essai

LUNG ART phase III (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):



Facteurs de stratification

- Centre
- modalités d'administration de CT (pas de CT vs CT Post-op vs CT pre-op)
- Histologie (épi vs autre),
- Extension ganglionnaire (0 vs 1 vs 2+),
- PET-scan pré-op (oui/ non)

Objectif principal

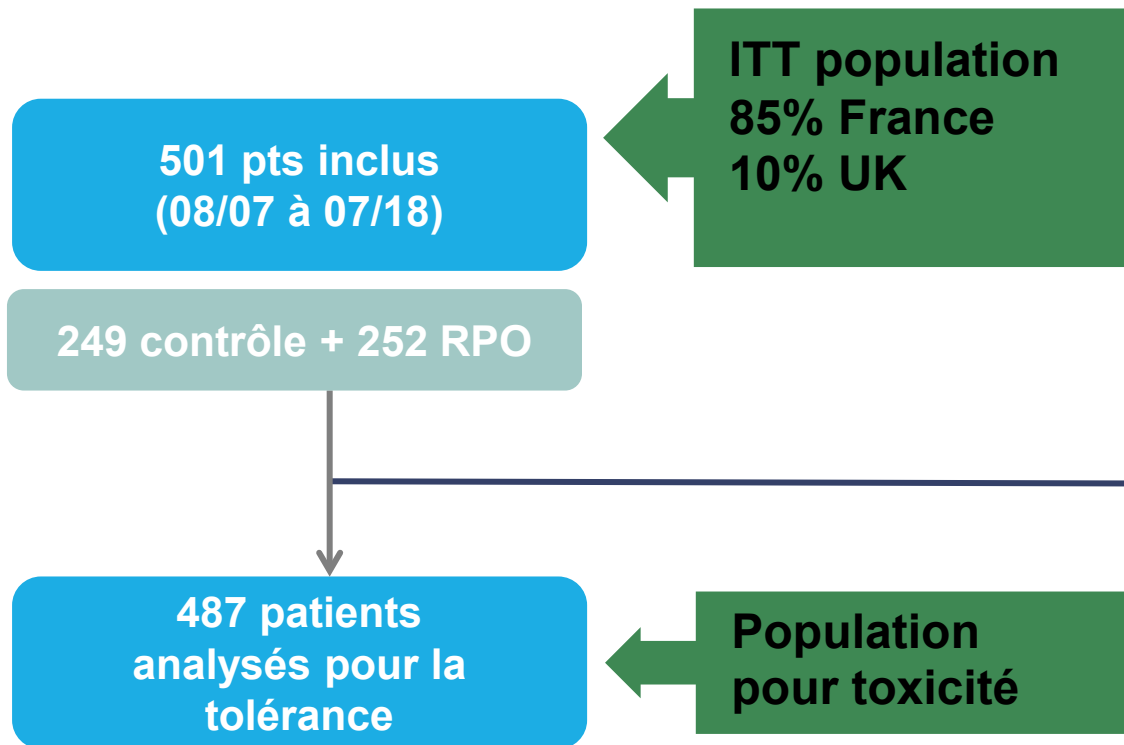
- Survie sans progression

Objectifs secondaires

- Survie Globale, modalités de rechute, contrôle local, seconds cancers, toxicités liées au traitement

Etude LUNG ART: design de l'essai

Resultats: flow chart



Site country	Total	
n	501	
Belgique	1	0.2%
France IFCT 0503	427	85.2%
Allemagne	15	3.0%
Suisse SAKK	8	1.6%
Royaume-Uni	50	10.0%

- 11 patients du bras RPO non traités
- 3 patients du bras contrôle perdus de vue
- 0 patients du bras contrôle n'a reçu de RPO

Médiane de follow-up = 4.8 ans (IQR = [2.9 ; 7.0])

Etude LUNG ART: design de l'essai

Caractéristiques (ITT)

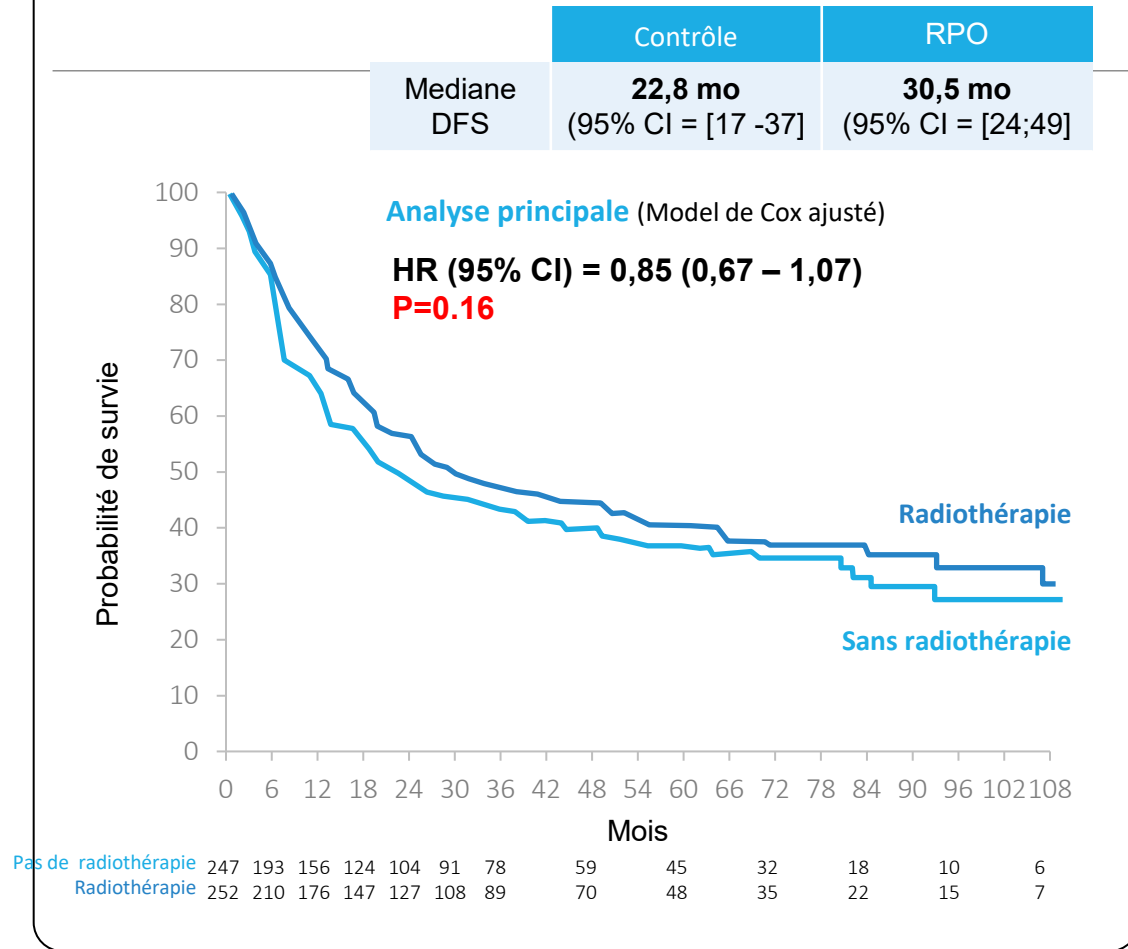
	Contrôle (n=249)	Port (n=252)
Genre hommes (%)	66%	66%
Age (médiane [min;max])	61[38;85]	61[36;79]
Tabagisme: actif-sevré/jamais	90%/10%	92%/8,0%
cTNM inattendu N2/unique N2 /Multiple N2	41% / 34% / 25%	42% / 35% / 23%
Histologie: Adeno /épi	76% / 20%	70% / 23%
CT Adjuvante: postop/Preop	96% / 12%	96% / 14%
PET scan avant chir	90%	92%
pTNM or ypTNM Nombre de stations N2 envahies: 0/1/≥2	2% / 45% / 52%	4% / 45% / 52%

Caractéristiques: Chirurgie

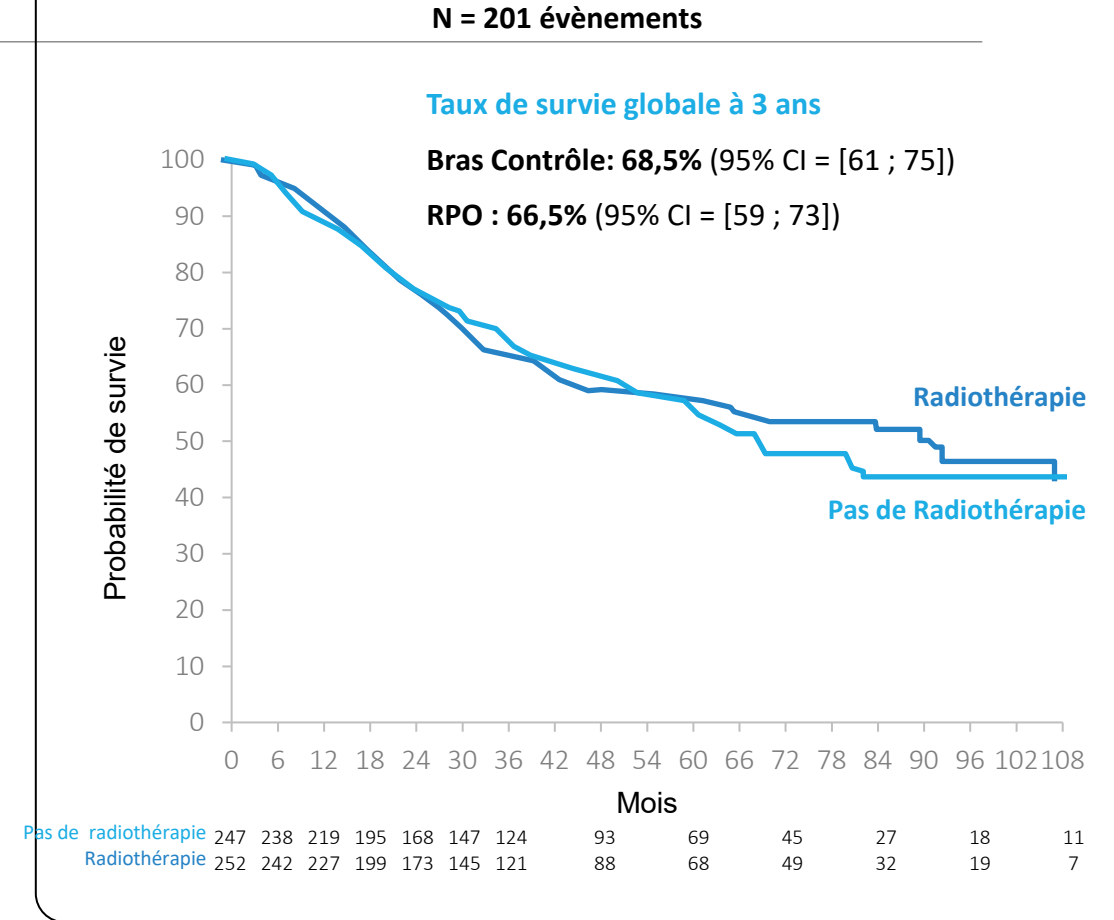
	Contrôle (n=249)	Port (n=252)
Type de chirurgie (n(%))		
Lobectomie	81%	78%
Bilobectomie	7%	8%
Pneumonectomie	10%	12%
Resection sub lobaire	2%	2%
Taille max de T (Médiane [min;max])	34 [0;110]	35 [5;150]
pTM pN0/pN1 (down staging après CT preop) pN2	pN0: 1% pN1: 2% pN2: 98%	pN0: 2% pN1: 1% pN2: 96%
dans les patients pN2 N2 les plus souvent envahis en chirurgie 4R / 5 / 7	St4 R: 66% / St5 L: 43% St7 R Tum: 66%/ L Tum: 34%	St4 R: 55% / St5 L: 31% St7 R Tum: 65%/ L Tum: 35%

Etude LUNG ART: design de l'essai

Courbe de survie sans progression (Kaplan-Meier)



Courbes de survie globale (Méthode de Kaplan-Meier)



Lung-ART : Caractéristiques de la récurrence

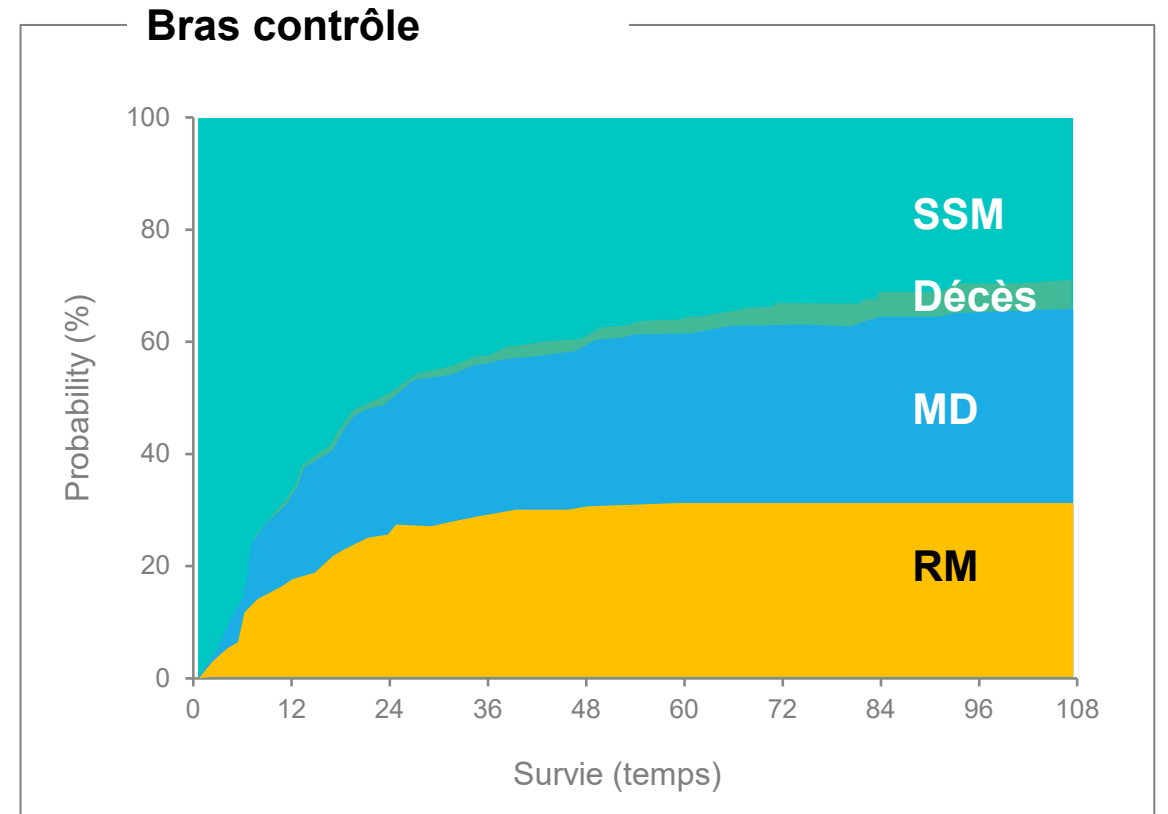
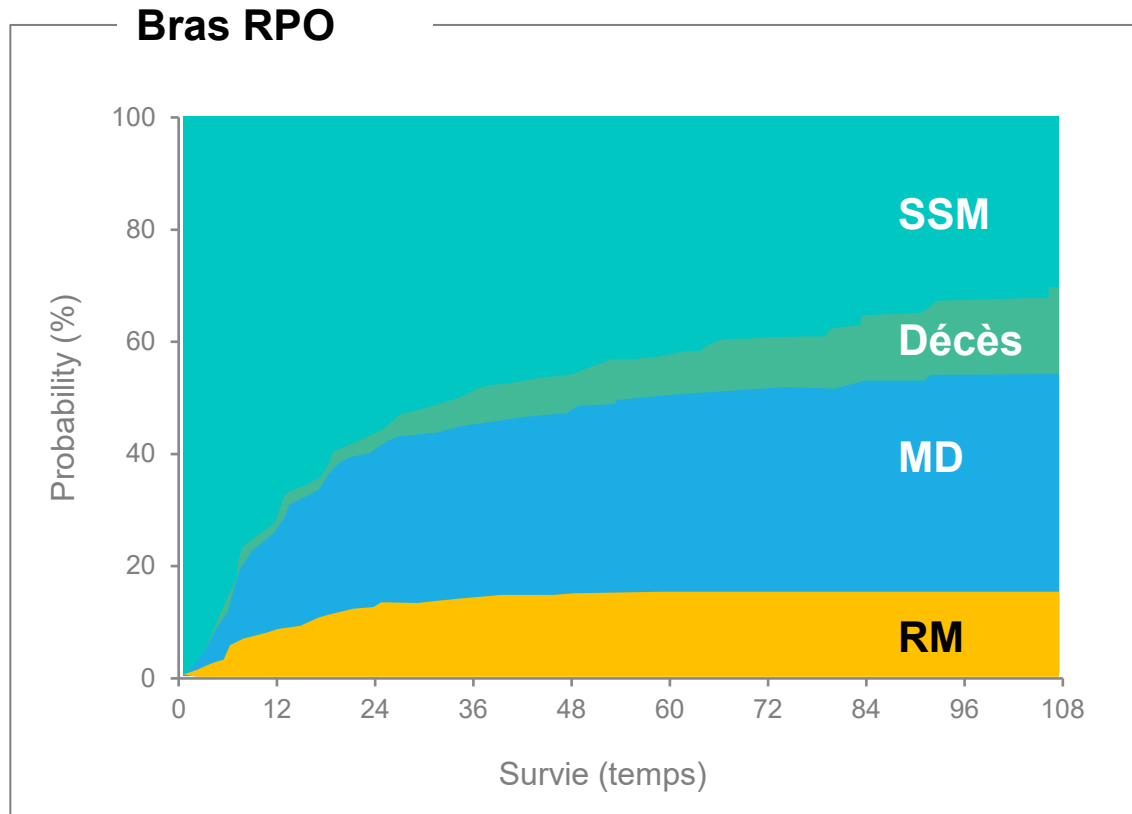
Evènement n, (%)	RPO (n=144)	Contrôle (n=152)	Total (n=296)	HR [IC 95%]*
Récurrence médiastinale	36 (25%)	70 (46%)	106 (36%)	0,45 [0,30-0,69]
Récurrence métastatique à distance	87 (60%)	74 (49%)	161 (54%)	1,17 [0,86-1,60]
Récurrence cérébrale	34 (24%)	27 (18%)	61 (21%)	1,33 [1,18-5,84]
Décès	21 (15%)	8 (5%)	29 (10%)	2,63 [1,18-5,84]

- Causes de décès:

- **Bras contrôle** : 2 seconds cancers, 1 cause vasculaire, 4 de cause inconnue, 1 non lié au cancer
- **Bras RPO** : 11 de cause cardio-pulmonaire; 2 en lien avec toxicité de la radiothérapie; 4 seconds cancers; 1 progression, 3 de cause inconnue

Lung-ART : Caractéristiques de la récurrence

- Incidence cumulée



SSM: Survie sans maladie; **MD:** Métastase à distance; **RM:** Récurrence médiastinale

Lung ART : Estimations de la survie dans les sous-populations d'intérêt

	RPO (n=252)	Contrôle (n=249)	
ITT population			
Survie sans métastase à 3 ans	68,47% (61,7-77,4)	72,31% (66,5-77,1)	HR PORT vs contrôle = 1,17 [0,86-1,60]
Survie sans récurrence médiastinale à 3 ans	86,06% (81,2-89,7)	72,26% (65,9-77,4)	HR = 0,45 [0,30-0,69]
Patients avec LNR ≥ 25% et ≥2 envahis / Autres patients			
Survie sans métastase à 3 ans	58,83% (46,2-68,5) / 70,75% (64,8-75,7)	64,22% (54-72,2) / 74,92% (70,2-78,9)	HR = 1,14, p= 0,66 / HR = 1,22 p= 0,29
Survie sans récurrence médiastinale à 3 ans	79,73% (71,7-85,5) / 87,59% (83,2-90,8)	61,17% (47,3-71,4) / 75,02% (68,9-79,9)	HR = 0,43, p= 0,03 / HR = 0,45 p< 0,01
Patients avec / sans extension extracapsulaire			
Survie sans métastase à 3 ans	67,53% (58,3-74,7) / 73,23% (65,7-79,1)	71,03% (61,9-78) / 76,23% (70,2-81,1)	HR = 0,89, p= 0,73 / HR = 1,12 p= 0,65
Survie sans récurrence médiastinale à 3 ans	82,67% (75,9-87,5) / 87,61% (82,8-91,1)	65,87% (54,1-74,6) / 74,81% (65,9-81,4)	HR = 0,33, p= 0,01 / HR = 0,46 p= 0,02

LNR: lymph node ratio (= nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions explorés)

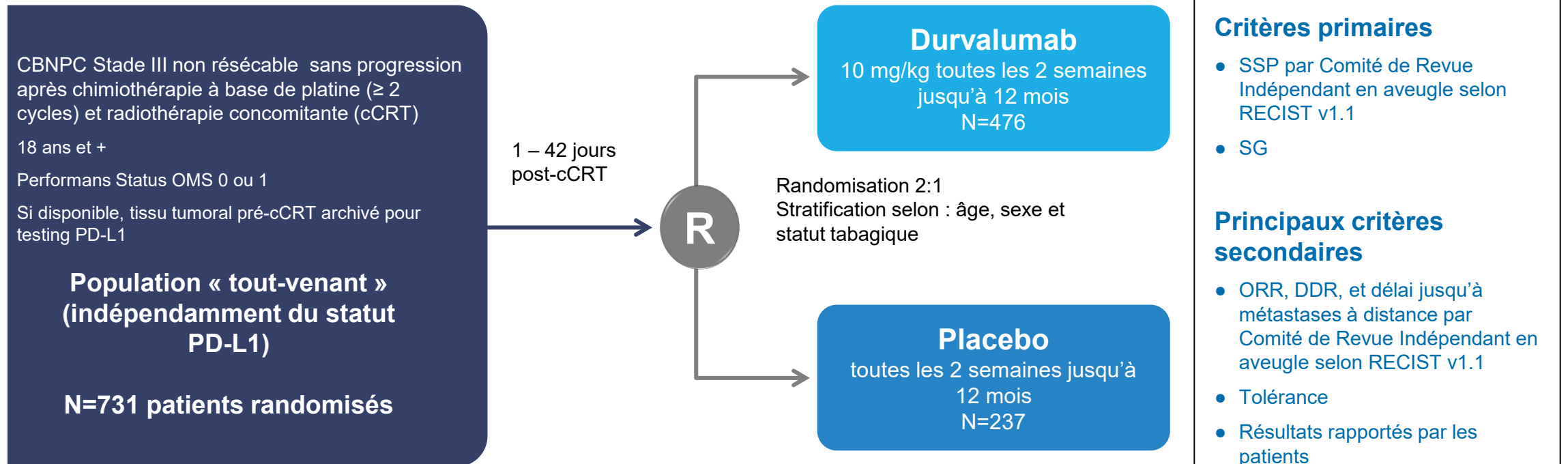
CONCLUSION : Lung ART

- Etude négative même si la RPO réduit le taux de rechute médiastinale de 46% à 25%
- Pas de bénéfice en survie sans maladie à 3 ans
- Pas de différence en survie globale
- Excès de toxicité notamment cardio pulmonaire
- Excès de décès toxiques
- Pas d'indication de proposer de la RPO à nos patients pN2 en standard thérapeutique en dehors de situations particulières

PACIFIC-R étude de vie réelle

Durée du traitement et analyse intermédiaire de la survie sans progression chez les patients atteints de CBNPC de stade III non résécables traités par Durvalumab après chimio-radiothérapie

PACIFIC-R



PACIFIC-R: Caractéristiques des patients

Caractéristiques		N=1399
Age à l'inclusion (ans)	Médiane (range)	66,0 (26-88)
Age (%)	≤75 ans / >75 ans	89,6 / 10,4
Sexe (%)	Homme / Femme	67,5 / 32,5
Statut du fumeur à l'inclusion (%)	Jamais / Actuel / Ancien	7,9 / 32,6 / 59,5
Stade au diagnostic (%)	Stade IIIA	43,2
	Stade IIIB/C	51,0
Sous-type histologique (%)	Epidermoïde	35,5
	Non-épidermoïde	63,1
	Inconnu	1,4
ECOG/WHO PS à l'inclusion (%)	0 / 1 / 2 / 3	51,4 / 46,6 / 1,9 / 0,1
Chimio-radiothérapie (CRT) type (%)	Concomitante	76,6
	Séquentielle	14,3
	Autre	9,1
PD-L1 expression (%) (n=967 patients testés)	≥1%	72,5
	<1%	17,9
	Incertain	9,6

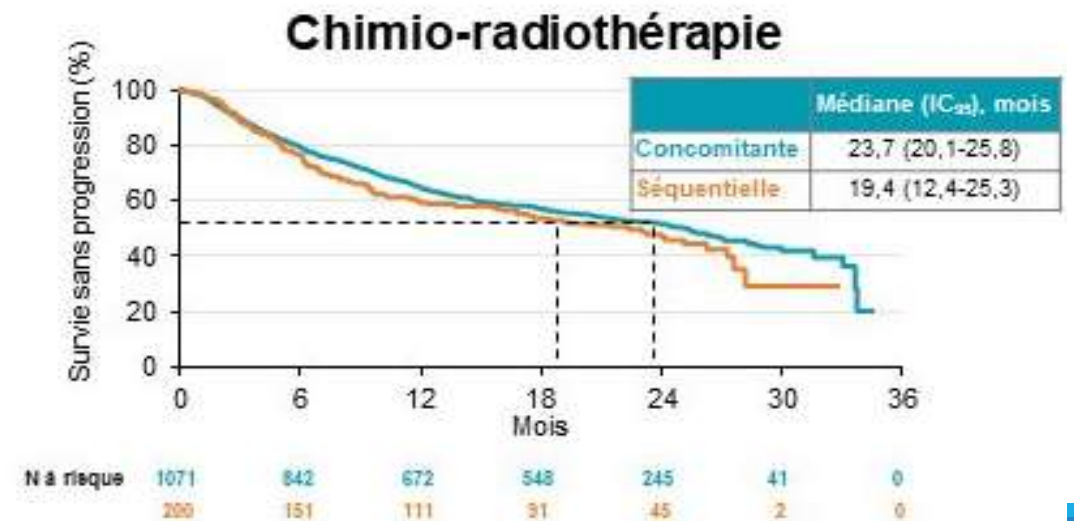
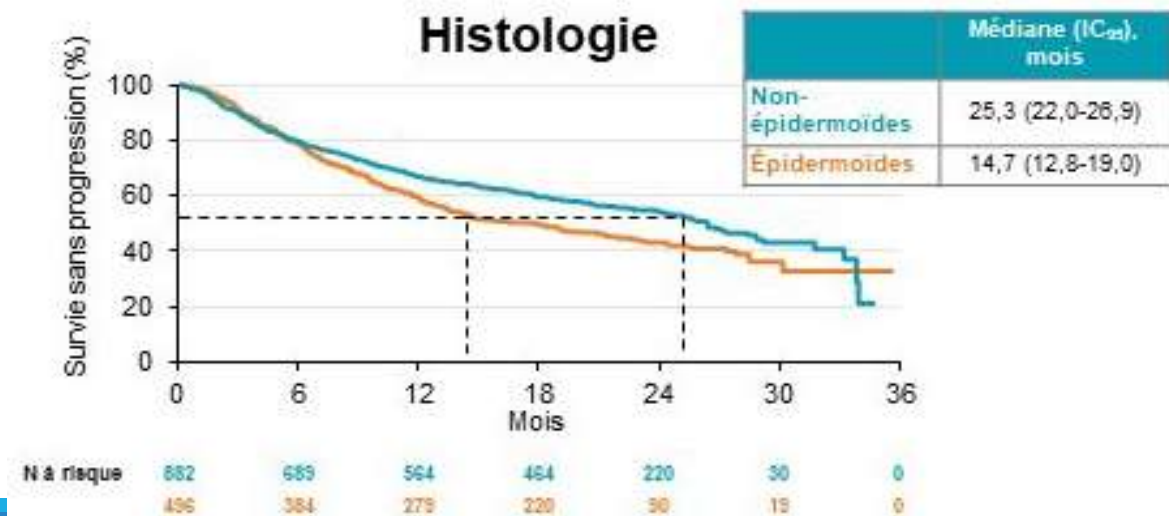
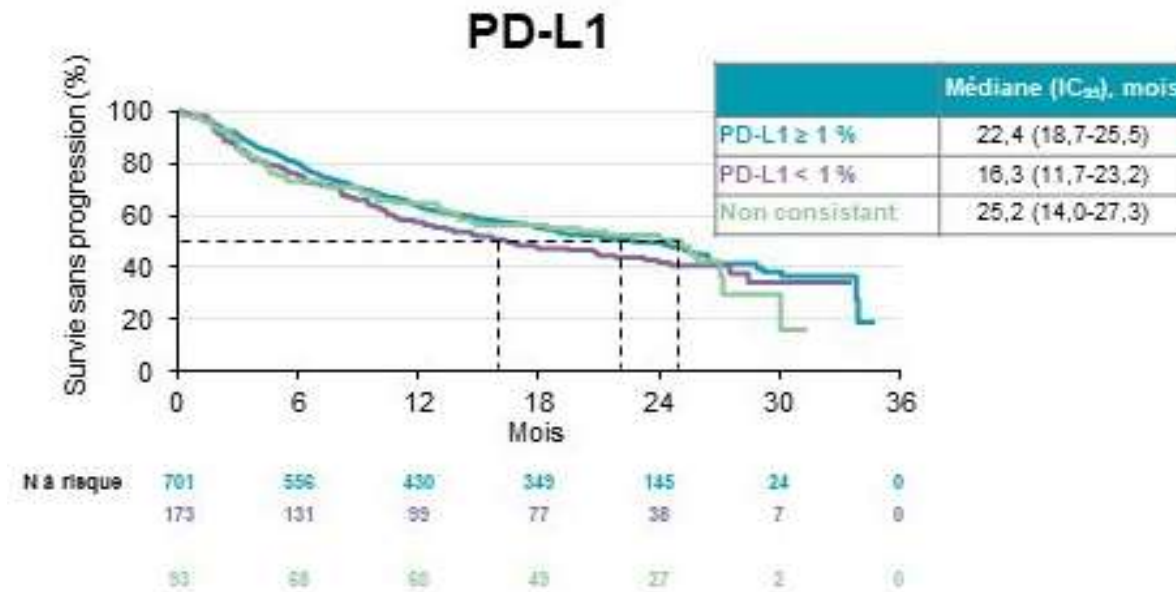
- **Délai médian d'initiation du durvalumab** depuis la fin de la RT : **56 jours (8 semaines)**
- **Durée médiane globale** du traitement par durvalumab : **335 jours (~11 mois)**
 - >12 mois de traitement : 20,1%
 - >14 mois de traitement : 4,4%
- **Les patients ayant une médiane de 22 perfusions de durvalumab**
 - 7,1% ont reçu >26 perfusions

PACIFIC-R: Survie sans progression

Durée de suivi médian = 23 mois

	PACIFIC-R	PACIFIC (Bras durva)
SSP	N=1,399	N=476
Total events, N (%)	737 (52,7)	268 (56,3)
Progression RECIST	456 (32,6)	
Progression selon l'évaluation du médecin	170 (12,2)	
Évaluation de la progression inconnue	30 (2,1)	
Décès en l'absence de progression	81 (5,8)	
SSP médiane, mois 95% CI	21,7 19,2-24,5	16,9 13,0-23,9
Taux SSP , (%)		
12 mois	62,4	55,7
24 mois	48,2	45,0

PACIFIC-R: Survie sans progression par sous-groupe



PACIFIC-R: Causes d'arrêt du traitement et toxicités

Causes d'arrêt du traitement

N=1,399	Raison de l'interruption, N (%)	Délai médian entre le début de durvalumab et l'arrêt du traitement
Décision du patient	20 (1,4)	6,1 mois
Effets indésirables	233 (16,7)	2,8 mois
Traitement terminé	659 (47,1)	12 mois
Progression de la maladie	377 (26,9)	5,1 mois
Décès	21 (1,5)	1,9 mois

- La pneumonie/la pneumopathie interstitielle (PI) a été l'EI le plus fréquent ayant entraîné (% de FAS) :

→ Arrêt définitif : 133 (9,5%)

→ Interruption temporaire : 73 (5,2%)

Pneumonie /ILD

	N=1,399
Patients avec pneumopathie/ILD, N (%)	250 (17,9)
Événement bénin	56 (4,0)
Événement modéré	118 (8,4)
Événement sévère	41 (2,9)
Événement mettant la vie en danger ou fatal	5 (0,4)

Délai médian d'apparition de la pneumonie/ILD à partir de l'initiation du durvalumab : **2,5 mois**

L'administration de corticostéroïdes a été nécessaire dans **71,3% des cas**

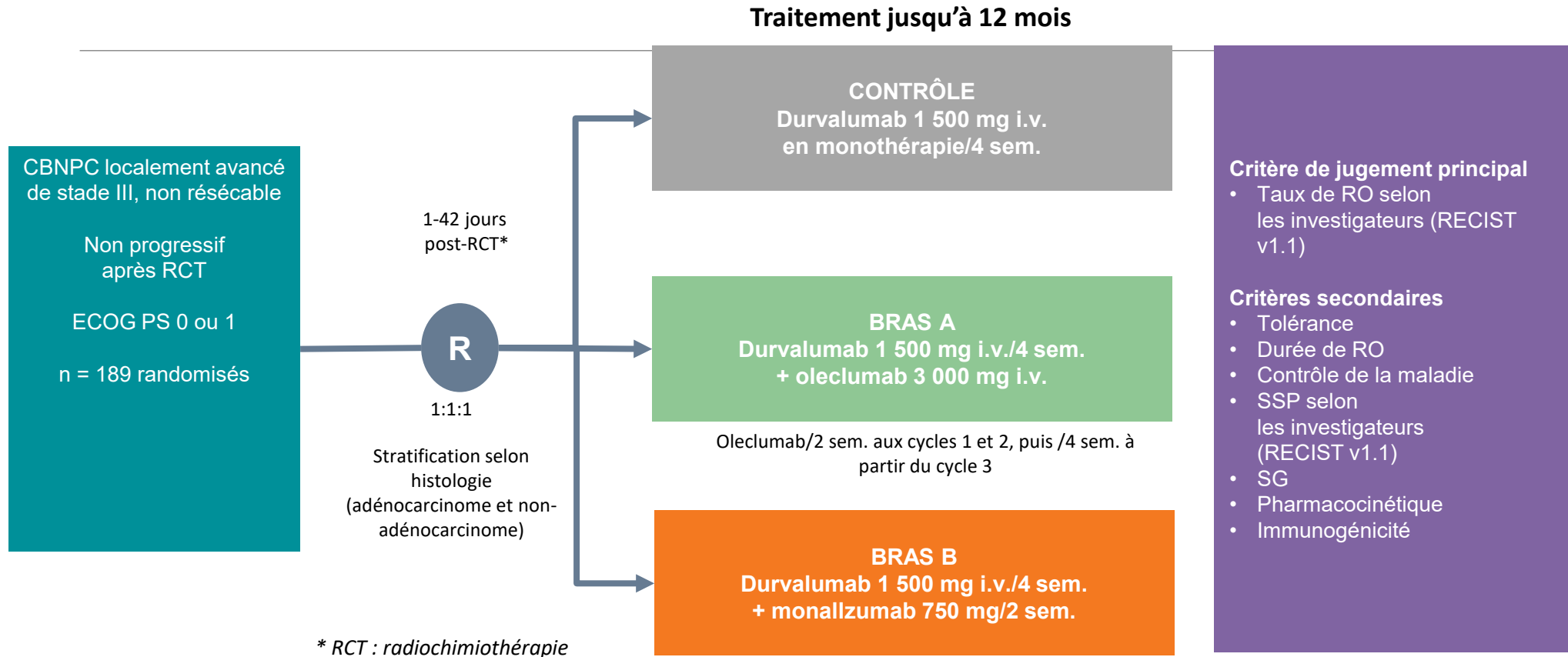
CONCLUSION : PACIFIC-R

- PACIFIC-R confirme la place du Durvalumab chez les patients atteints CPNPC de stade III non résecable et dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie
- L'actualisation récente à 5 ans de cette étude a rapporté que ce bénéfice était durable, avec un plateau de survie sans progression et de survie globale.

COAST

Etude de phase 2, randomisée, évaluant le Durvalumab en combinaison chez les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade III non résécable

COAST: schéma de l'étude



→ Critère de jugement principal : taux de réponse objective selon l'investigateur

COAST: Caractéristiques des patients

Caractéristiques avant RCT

Caractéristiques	D (n = 67)	D + O (n = 60)	D + M (n = 62)
Âge médian (extrêmes)	66,0 (46-81)	65,0 (37-83)	65,0 (44-87)
Hommes, %	67,2	70	67,7
Origine ethnique, % Asiatique/Caucasien/Autre	7,7/87,7/4,5	6,8/79,7/13,3	8,1/88,7/3,2
ECOG PS, % 0/1	45,5/54,5	55,9/44,1	44,3/55,7
Fumeurs (actifs ou sevrés), %	94,0	90,0	95,2
Histologie, % Épidermoïde/Non-épidermoïde	44,8/55,2	40,0/60,0	43,5/56,5
Stade, % IIIA/IIIB/IIIC	40,3/50,7/9,0	45,0/48,3/6,7	51,6/43,5/4,8
Statut PD-L1, % TC ≥ 1 %/TC < 1 %/Inconnu	37,3/20,9/41,8	38,3/11,7/50,0	29,0/19,4/51,6
Dose de RT, % 54-66 Gy/> 66 Gy	92,5/7,5	90,0/10,0	91,9/8,1
Délai entre RT et inclusion, % < 14 jours/14-28 jours/29-42 jours	13,4/40,3/46,3	6,7/45,0/48,3	9,7/48,4/41,9
CT à base de platine, % Cisplatine/carboplatine	34,3/64,2	46,7/46,7	24,2/71,0

Pas de déséquilibre notable entre les sous-groupes

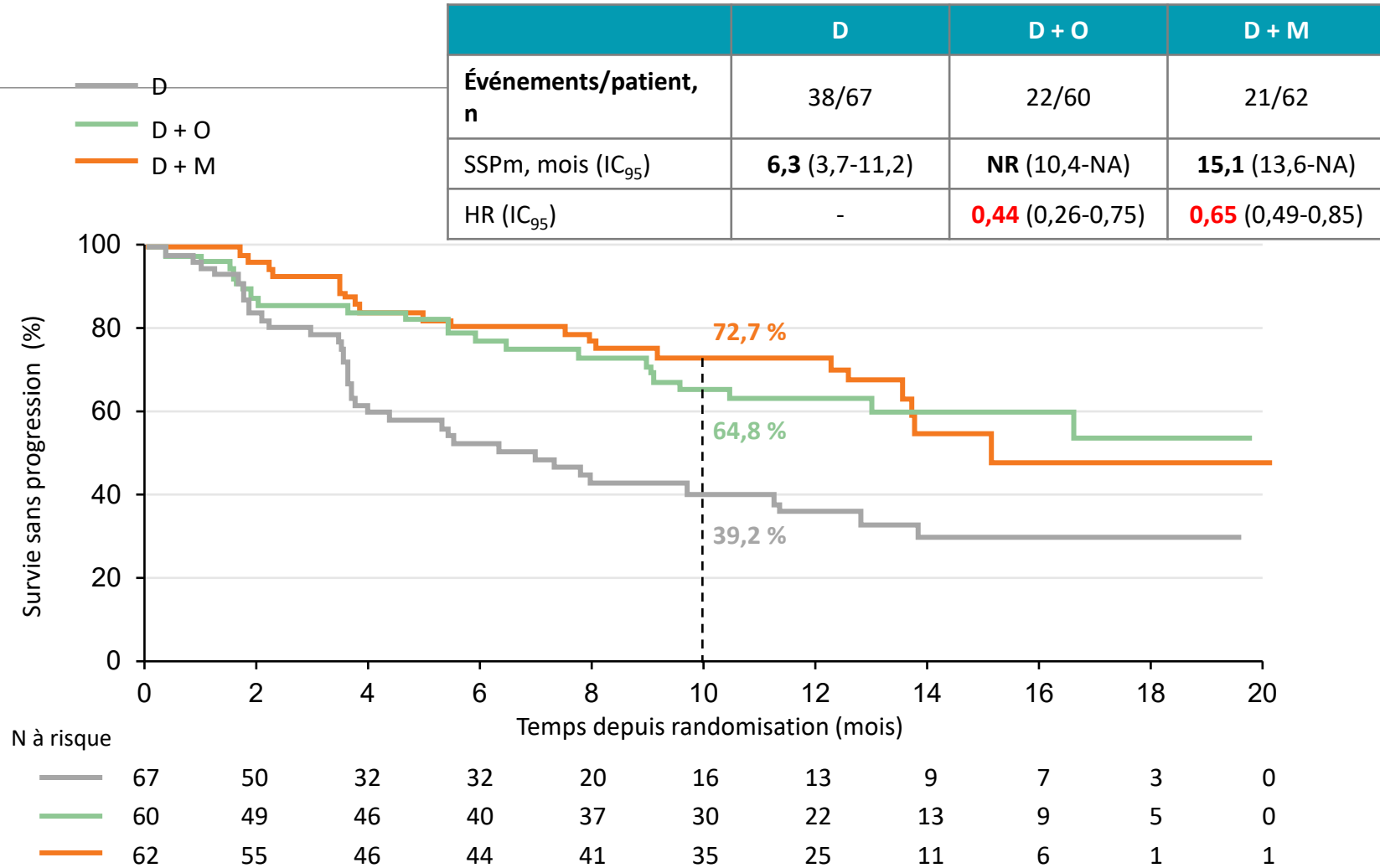
COAST: taux de RO

Activité antitumorale de la population en ITT selon l'investigateur

Activité	D (n = 67)	D + O (n = 60)	D + M (n = 62)
Taux de RO confirmé (IC₉₅), % [n]	17,9 (9,6-29,2) [12]	30,0 (18,8-43,2) [18]	35,5 (23,7-48,7) [22]
Taux de RO confirmé ou non (IC₉₅), % [n] Odds-ratio (IC ₉₅)	25,4 (15,5-37,5) [17] -	38,3 (26,1-51,8) [23] 1,83 (0,80-4,20)	37,1 (25,2-50,3) [23] 1,77 (0,77-4,11)
Réponses objectives selon RECIST, n (%)			
RC	2 (3,0)	1 (1,7)	3 (4,8)
RP	15 (22,4)	22 (36,7)	20 (32,3)
SD	27 (40,3)	25 (41,7)	27 (43,5)
PD	15 (22,4)	7 (11,7)	7 (11,3)
NE	8 (11,9)	5 (8,3)	4 (6,5)
Taux de contrôle à 16 semaines (IC₉₅), % [n]	58,2 (45,5-70,2) [39]	81,7 (69,6-90,5) [49]	77,4 (65,0-87,1) [48]
Durée médiane de réponse (IC₉₅), mois NR Écart	NR (2,3-NA) 0,0+ - 17,5+	12,9 (6,7-NA) 0,0+ - 16,9+	NR (9,0-NA) 1,9+ - 18,4+

COAST: SSP

Activité antitumorale de la population en ITT selon l'investigateur



COAST: Tolérance

Incidence	D (n = 66)	D + O (n = 59)	D + M (n = 61)
Tous EI liés au traitement	65 (98,5)	57 (96,6)	61 (100)
EI grade ≥ 3	26 (39,4)	24 (40,7)	17 (27,9)
EI	49 (74,2)	46 (78,0)	50 (82,0)
EI sévères	6 (9,1)	7 (11,9)	5 (8,2)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	11 (16,7)	9 (15,3)	9 (14,8)
Décès	7 (10,6)	4 (6,8)	3 (4,9)

n (%)	D (n = 66)	D + O (n = 59)	D + M (n = 61)
	Tous grades	Tous grades	Tous grades
Tous AES	37 (56,1)	36 (61,0)	41 (67,2)
Pneumopathie	12 (18,2)	12 (20,3)	11 (18,0)
Rash	6 (9,1)	12 (20,3)	14 (23,0)
Hypothyroïdie	10 (15,2)	9 (15,3)	12 (19,7)
Diarrhée	7 (10,6)	7 (11,9)	12 (19,7)
Hyperthyroïdie	8 (12,1)	6 (10,2)	6 (9,8)
Dermatite	4 (6,1)	4 (6,8)	2 (3,3)
Toxicité hépatique	3 (4,5)	1 (1,7)	0
Autres EI rares/divers	0	0	2 (3,3)
Toxicité rénale	0	1 (1,7)	0
Réaction à l'injection	0	1 (1,7)	0
Diabète de type 1	0	0	1 (1,6)
Colite	1 (1,5)	0	0
Hypersensibilité/anaphylaxie	1 (1,5)	0	0
Myosite	1 (1,5)	0	0

CONCLUSION : COAST

- Signal de survie sans progression encourageant en faveur des associations Durva-Oleclumab et Durva-Monalizumab
- Sous-performance du bras contrôle par rapport à PACIFIC (médiane de SSP dans PACIFIC de 16,8 mois et un TRO= 28 %)
 - Explication uniquement par des différences en termes de population (hétérogénéité des stades III)
- Nécessité de confirmer ces données dans un essai de phase III randomisé

CBNPC métastatiques avec addiction

WJOG 97917L

CHRYSALIS

CHRYSALIS – 2

DESTINY –
Lung 01

EGFR

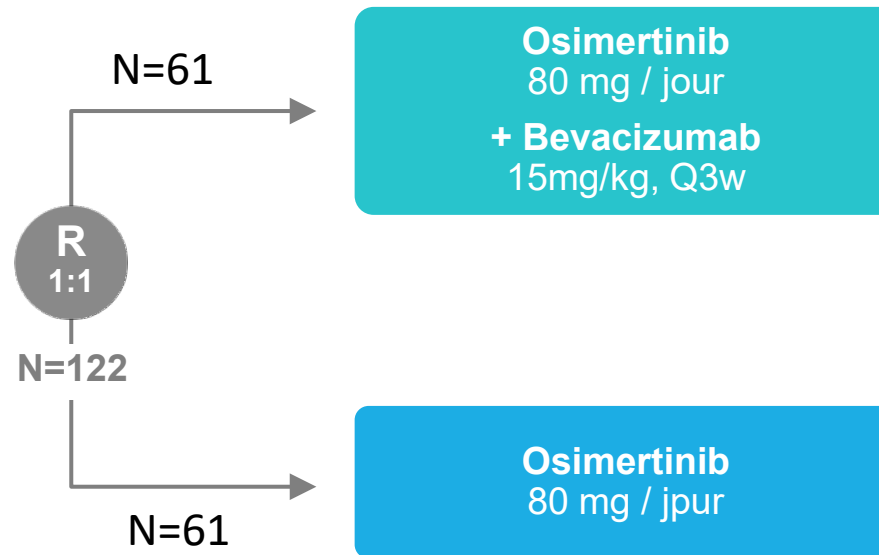
Etude WJOG 97917L

Etude randomisée de phase II « Osimertinib et Bevacizumab » versus « Osimertinib » en 1^{ère} ligne des CBNPC non-épidermoïdes EGFR mutés

WJOG 97917L : Schéma de l'étude

Critères d'éligibilité

- CBNPC non squameux présentant des mutations activatrices de l'EGFR.
- Stade IIIB, IV, ou récurrence après résection chirurgicale
- Non traité au préalable
- ECOG PS 0-1
- Absence de métastases cérébrales symptomatiques



Objectif primaire :

SSP par évaluation indépendante

Objectifs secondaires :

- SSP par les investigateurs
- Taux de réponse global
- Survie globale
- Effets indésirables

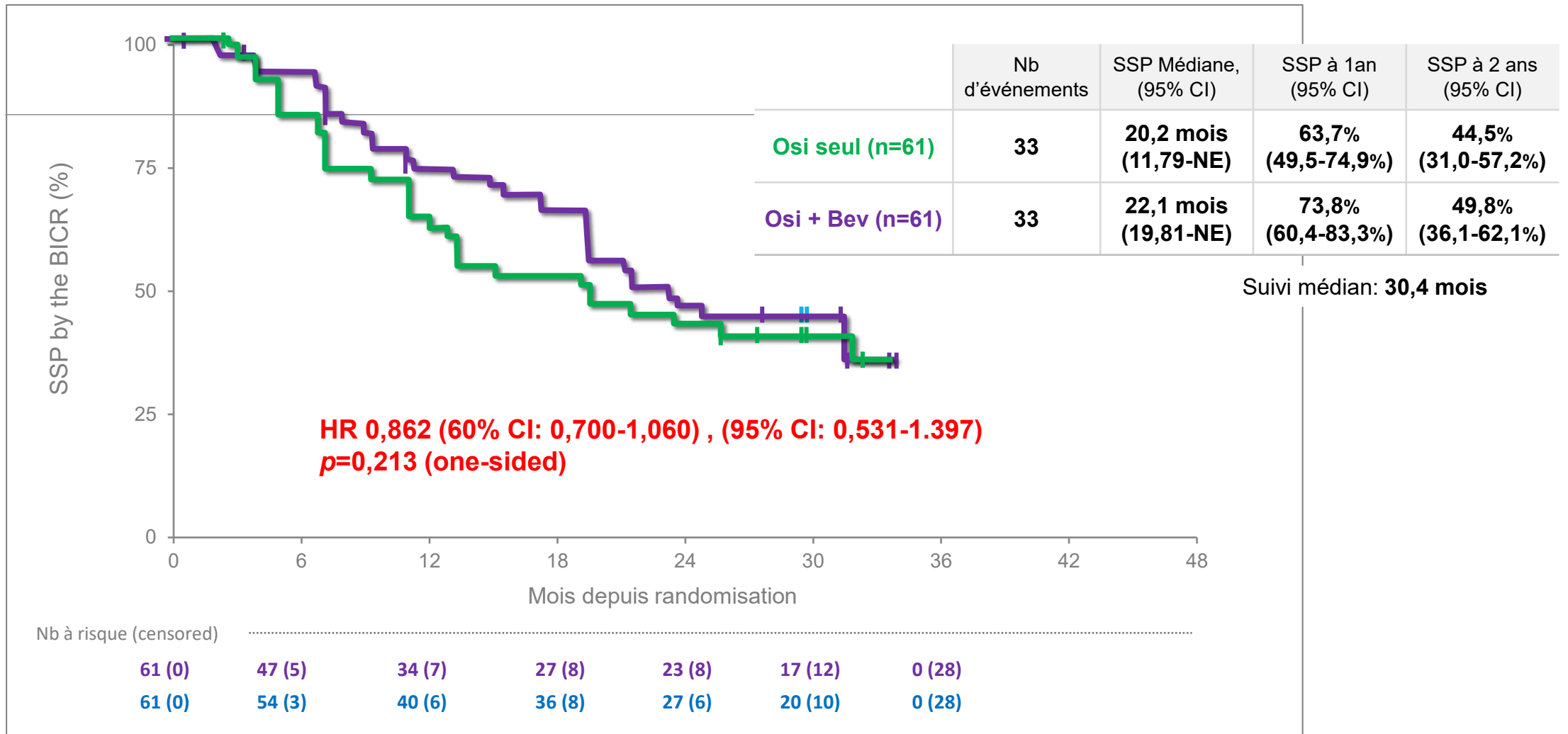
Stratification factors :

- Sexe (femme vs homme), stade (IIIB-IV vs. récurrence)
- Mutation de l'EGFR (Del19deletion vs. L858R)

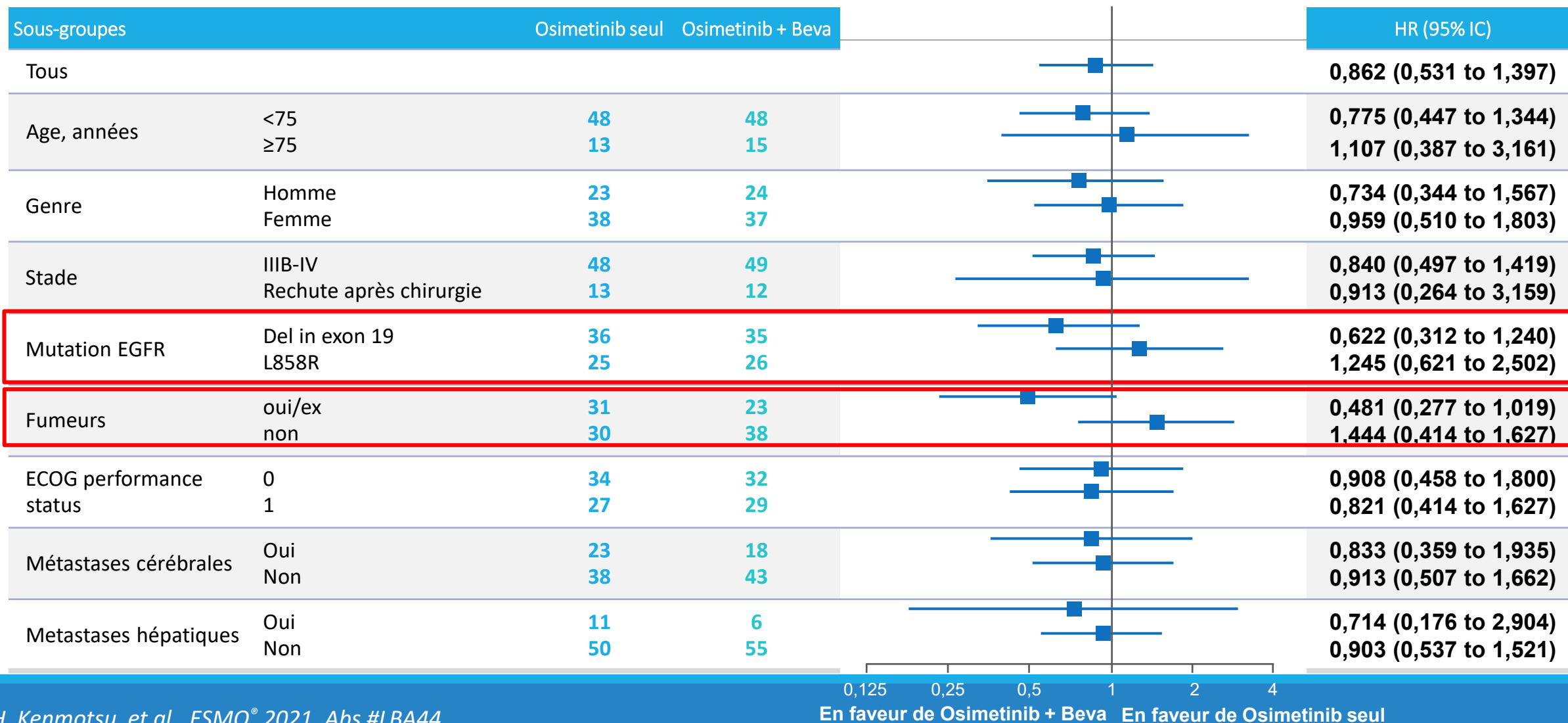
WJOG 97917L : Caractéristiques des patients

		Osimetinib seul (N=61)	Osimetinib + Beva (N=61)
Age, années	Mediane (range)	66 (29-85)	67 (41-86)
Genre	Homme	23 (37,7)	24 (39,3)
	Femme	38 (62,3)	37 (60,7)
Statut tabagique	Jamais	30 (49,2)	38 (62,3)
	Fumeur	31 (50,8)	23 (37,7)
ECOG performance status	0	34 (55,7)	32 (52,5)
	1	27 (44,3)	29 (47,5)
Sous-type histologique	Adenocarcinome	60 (98,4)	61 (100)
	Autres	1 (1,6)	0 -
Stade	III	2 (3,3)	1 (1,6)
	IV	46 (75,4)	48 (78,7)
	Récidive	13 (21,3)	12 (19,7)
Mutation EGFR	Del exon 19	36 (59,0)	35 (57,4)
	L858R	25 (41,0)	26 (42,6)

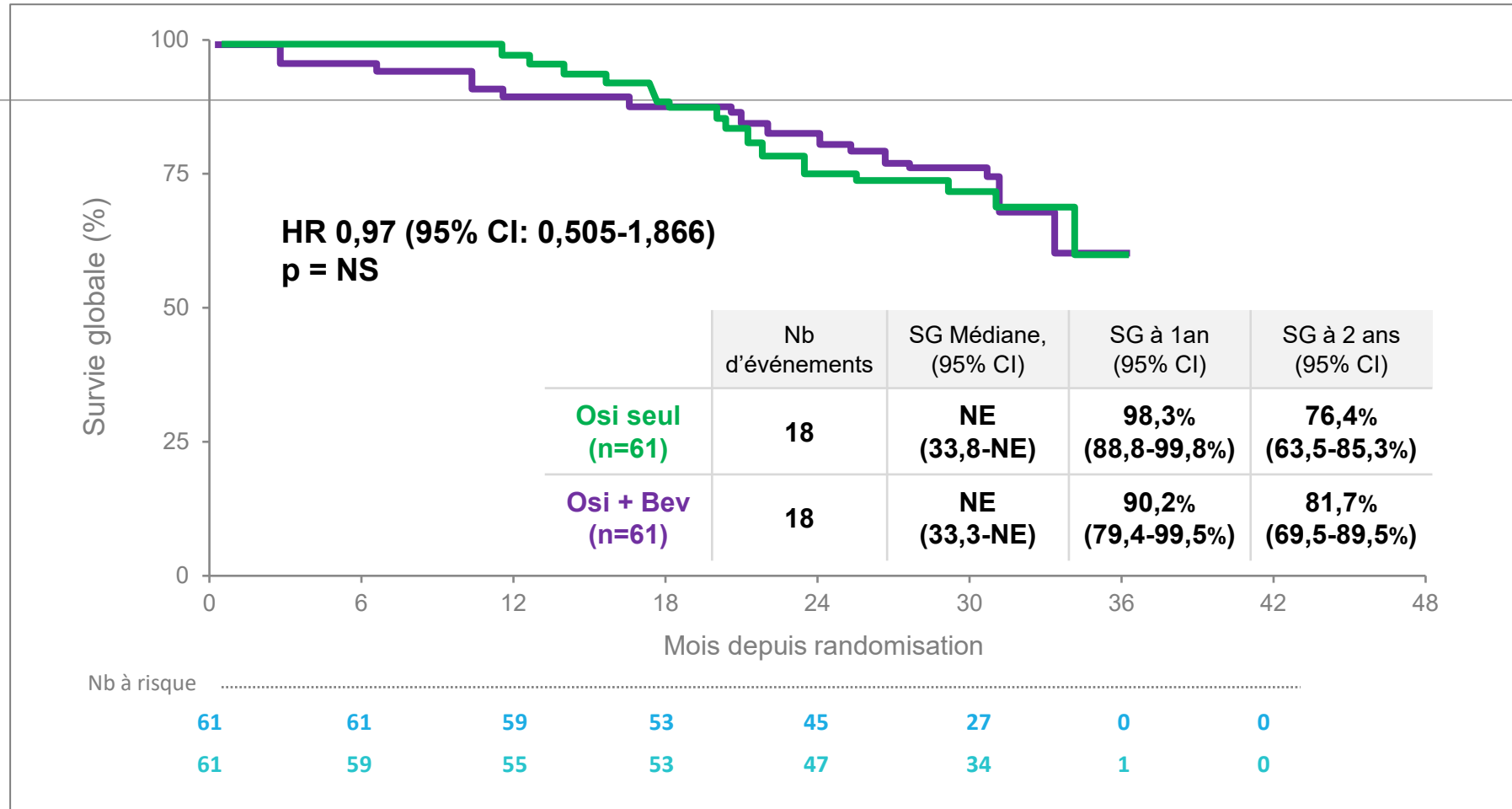
WJOG 97917L : Survie Sans Progression



WJOG 97917L : Analyse en sous-groupe de la survie sans progression



WJOG 97917L : Survie globale (ITT)



WJOG 97917L : Tolérance et effets indésirables

	Osimetinib seul (N=60)	Osimetinib + Beva (N=61)
Durée médiane du traitement par osimertinib (semaines)	57,6 (1,4-157,9)	94,0 (1,6-158,0)
Durée médiane du traitement par bevacitumab (semaines)	non applicable	33,4 (0,1-133,9)
Effets indésirables de Grade 3-5	29 (48,3%)	34 (55,7%)
Effets indésirables graves	12 (20,0%)	20 (32,8%)
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement	16 (26,7%)	34 (55,7%)
Effets indésirables graves conduisant à l'arrêt du traitement	3 (5,0%)	7 (11,5%)
Effets indésirables conduisant à une modification de la dose	25 (41,7%)	39 (63,9%)
Effets indésirables conduisant à une réduction de la dose	0 (-)	3 (4,9%)
Effets indésirables conduisant à un décès lié au traitement	0 (-)	0 (-)

WJOG 97917L : Tolérance et effets indésirables

	Osimetinib seul (N=60)				Osimetinib + Beva (N=61)			
	Tous (%)	Grade 1-2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous (%)	Grade 1-2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Diarrhée	35 (58,3)	34 (56,6)	1 (1,7)	0	35 (57,4)	35 (57,4)	0	0
Paronychia	27 (45,0)	26 (43,6)	1 (1,7)	0	41 (67,2)	37 (60,7)	4 (6,6)	0
Leucopénie	25 (41,7)	21 (35,0)	4 (6,7)	0	19 (31,1)	18 (29,5)	1 (1,6)	0
Éruption cutanée	24 (40,0)	23 (38,3)	1 (1,7)	0	20 (32,8)	20 (32,8)	0	0
Mucosite oral	24 (40,0)	23 (38,3)	1 (1,7)	0	34 (55,7)	33 (54,1)	1 (1,6)	0
Thrombopénie	22 (36,7)	21 (35,0)	1 (1,7)	0	21 (34,4)	21 (34,4)	0	0
Sècheresse cutanée	18 (30,0)	18 (30,0)	0	-	24 (39,3)	24 (39,3)	0	0
Neutropénie	18 (30,0)	14 (23,3)	4 (6,7)	0	12 (19,7)	11 (18,1)	1 (1,6)	0
Anorexie	14 (23,3)	12 (20,0)	2 (3,3)	0	16 (26,2)	16 (26,2)	0	0
Rash acnéiforme	12 (20,0)	12 (20,0)	0	0	25 (41,0)	25 (41,0)	0	0
Perte de poids	12 (20,0)	12 (20,0)	0	0	16 (26,2)	15 (24,6)	1 (1,6)	0
Constipation	12 (20,0)	12 (20,0)	0	0	14 (23,0)	14 (23,0)	0	0
Nasopharyngite	11 (18,3)	11 (18,3)	0	0	15 (24,6)	15 (24,6)	0	0
Pneumonie	11 (18,3)	10 (16,7)	1 (1,7)	0	2 (3,3)	1 (1,6)	1 (1,6)	0
Augmentation des AST	10 (16,7)	9 (15,0)	1 (1,7)	0	15 (24,6)	15 (24,6)	0	0
Augmentation des ALT	10 (16,7)	8 (12,4)	2 (3,3)	0	14 (23,0)	14 (23,0)	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (16,7)	10 (16,7)	0	0	13 (21,3)	13 (21,3)	0	0
Anémie	10 (16,7)	9 (15,0)	1 (1,7)	0	12 (19,7)	11 (18,1)	1 (1,6)	0
Fièvre	9 (15,0)	9 (15,0)	0	0	10 (16,4)	10 (16,4)	0	0
Intervalle QTc prolongé	8 (13,3)	8 (13,3)	0	0	14 (23,0)	12 (19,7)	2 (3,3)	0
Nausée	5 (8,3)	5 (8,3)	0	-	15 (24,6)	15 (24,6)	0	-
Dysgueusie	5 (8,3)	5 (8,3)	-	-	12 (19,7)	12 (19,7)	-	-
Hypertension	5 (8,3)	2 (3,3)	3 (5,0)	0	21 (34,4)	17 (27,8)	4 (6,6)	0
Epitaxie	5 (8,3)	5 (8,3)	0	0	22 (36,1)	22 (36,1)	0	0
Proteinurie	4 (6,7)	4 (6,7)	0	-	33 (54,1)	31 (50,8)	2 (3,3)	-

CONCLUSION : WJOG 97917L

- Osimertinib est le traitement de première ligne des CBNPC métastatiques EGFR mutés
- L'étude WJOG9717L ne montre pas de bénéfice de l'association Osimertinib et Bevacizumab en 1ère ligne de traitement par rapport à l'Osimertinib seul (idem qu'en 2^{ème} ligne)

Étude	Ligne	n	HR SSP	Méd. SSP	HR SG	RO (%)
WJOG 97917L	1	122	0,86 p = 0,21	22,1 vs 20,2	0,97 p = NS	86 vs 82
WJOG8715L	2	81	1,44 p = 0,20	9,4 vs 13,5	1,01 p = 1,02	71,8 vs 55
BOOSTER	2	155	0,96 p = 0,84	15,4 vs 12,3	1,03 p = 0,91	77 vs 75

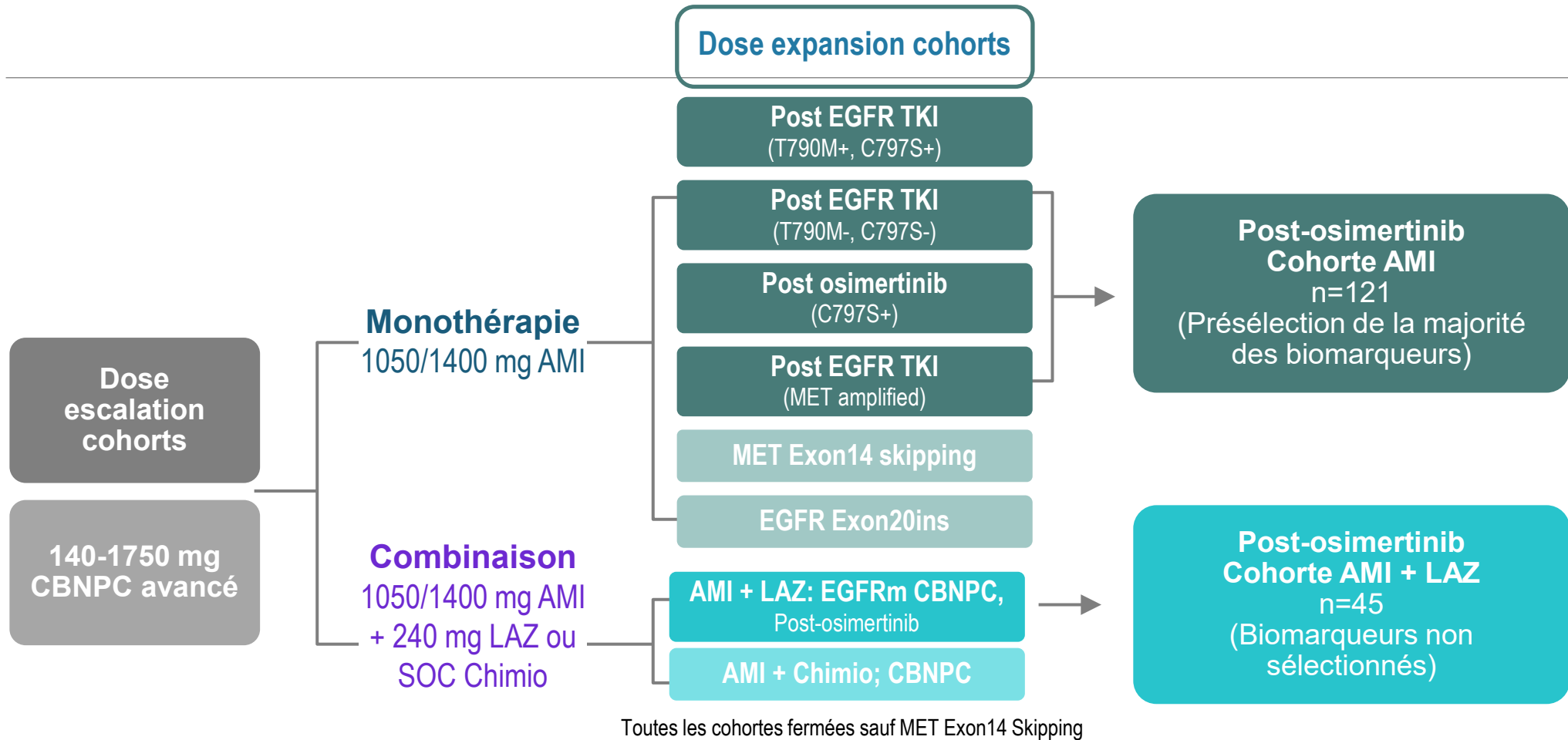
Kenmotsu ESMO 2021 ; Akamatsu JAMA Oncol 2021 ; Soo ESMO 2021

- NB: les patients fumeurs ou ceux qui expriment une délétion de l'exon 19 mériteraient des études complémentaires

Essai CHRYSALIS

Amivantamab seul ou en association avec
Lazertinib après progression sous osimertinib
dans les CBNPC EGFR mutés

CHRYSALIS: Design de l'étude

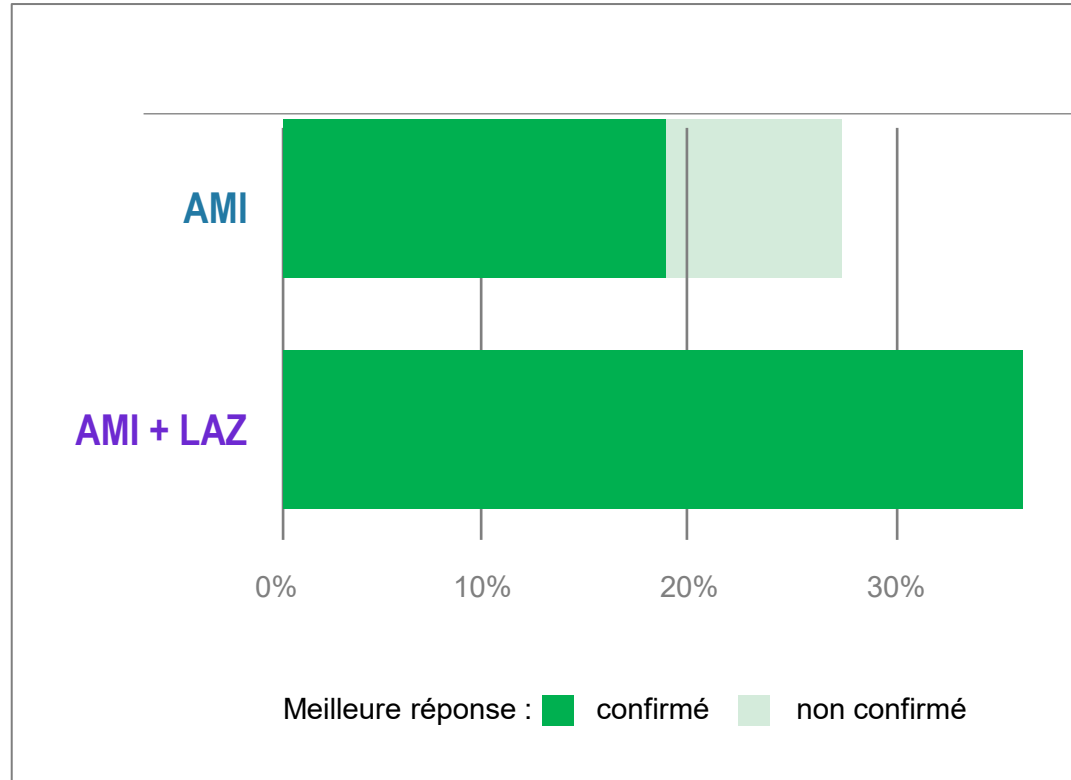


CHRYSALIS: Caractéristiques des patients

Caractéristiques (n %)	AMI (n=121)	AMI + LAZ (n=45)
Age médian, ans (range)	63 (37-83)	65 (39-85)
Homme / Femme	41 (34) / 80 (66)	20 (44) / 25 (56)
Ethnie		
Asiatique	69 (57)	19 (42)
Caucasien	35 (29)	20 (44)
Afro-Américaine	6 (5)	2 (4)
Autres	11 (9)	4 (9)
Métastases cérébrales	31 (26)	13 (29)

Caractéristiques (n %)	AMI (n=121)	AMI + LAZ (n=45)
Statut tabagique		
Oui	48 (40)	20 (44)
Non	73 (60)	25 (56)
Ligne antérieure (range)	3 (1-14)	2 (1-4)
EGFR TKI de 3 ^{ème} génération	121 (100)	45 (100)
Chimiothérapie à base de platine	53 (44)	7 (16)
Résistance lie à EGFR/MET	103 (85)	17 (38)
C797S	69 (57)	7 (16)
MET amp (≥ 3 copies)	40 (33)	5 (11)

CHRYSALIS: Efficacité



	AMI (n=121)	AMI + LAZ (n=45)
Meilleure réponse^a	27%	36%
ORR confirmé (95% CI)	19% (12-27)	36% (22-51)
CR	0	1 (2%)
PR	23 (19%)	15 (33%)
SD	53 (44%)	14 (31%)
PD	39 (32%)	11 (24%)
NE	6 (5%)	4 (9%)
mDOR (95% CI)	5.9 mo (4.2-12.6)	9.6 mo (5.3-NR)
CBR (95% CI)	48% (39-57)	64% (49-78)
mSSP (95% CI)	4.2 mo (3.2-5.3)	4.9 mo (3.7-9.5)
Suivi median (range)	6.9 mo (0.7-38.6)	11.1 mo (1.0-15.0)

^aORR parmi les patients dont la résistance à l'osimertinib basée sur EGFR/MET a été identifiée était de 18% pour l'AMI et de 47 % pour l'AMI + LAZ.

➤ L'association amivantamab + lazertinib entraîne un taux de RO plus élevé et une durée de réponse plus longue après progression sous osimertinib.

CHRYSALIS: Toxicité

El liés au traitement (≥ 20% avec AMI en monothérapie), n (%)	AMI (n=121)	AMI + LAZ (n=45)
Réaction liée à la perfusion	83 (69)	35 (78)
Paronychie	45 (37)	22 (49)
Dermatite acnéiforme	34 (28)	23 (51)
Hypoalbuminémie	31 (26)	17 (38)
Rash	32 (26)	12 (27)
Constipation	31 (26)	12 (27)
Nausées	29 (24)	20 (44)
Dyspnée	28 (23)	11 (24)
Prurit	27 (22)	22 (49)
Diarrhées	8 (7)	10 (22)
Pneumonie / PID	2 (2)	2 (4)

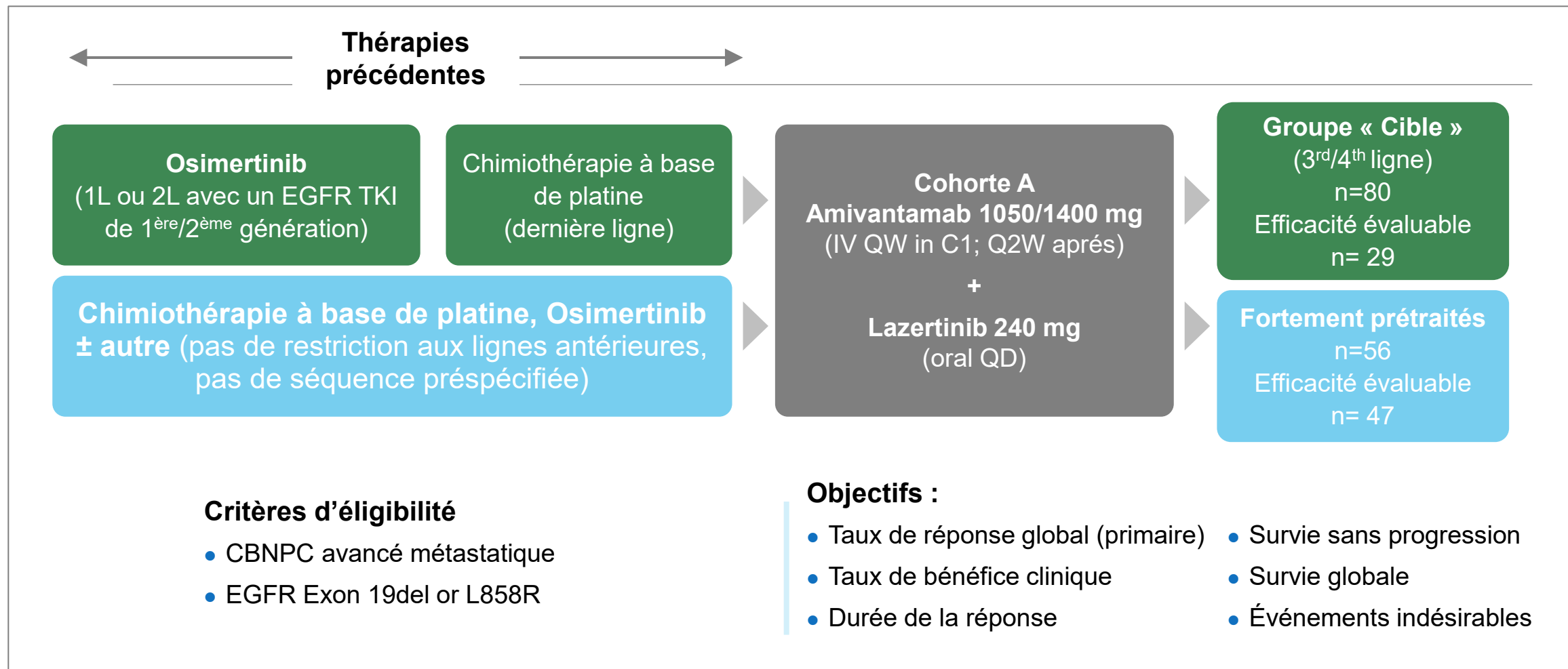
CONCLUSION : CHRYSALIS

- L'activité antitumorale de l'association Amivantanab et Lazertinib dans le contexte post-Osimertinib semble prometteuse
- La toxicité peut être limitante et des données supplémentaires sur l'impact de ces toxicités sur la prise en charge globale des patients sont nécessaires.

Essai CHRYSALIS – 2

Amivantamab + Lazertinib dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) muté EGFR, post-osimertinib et post-chimiothérapie à base de platine

CHRYSALIS-2 : Design de l'étude

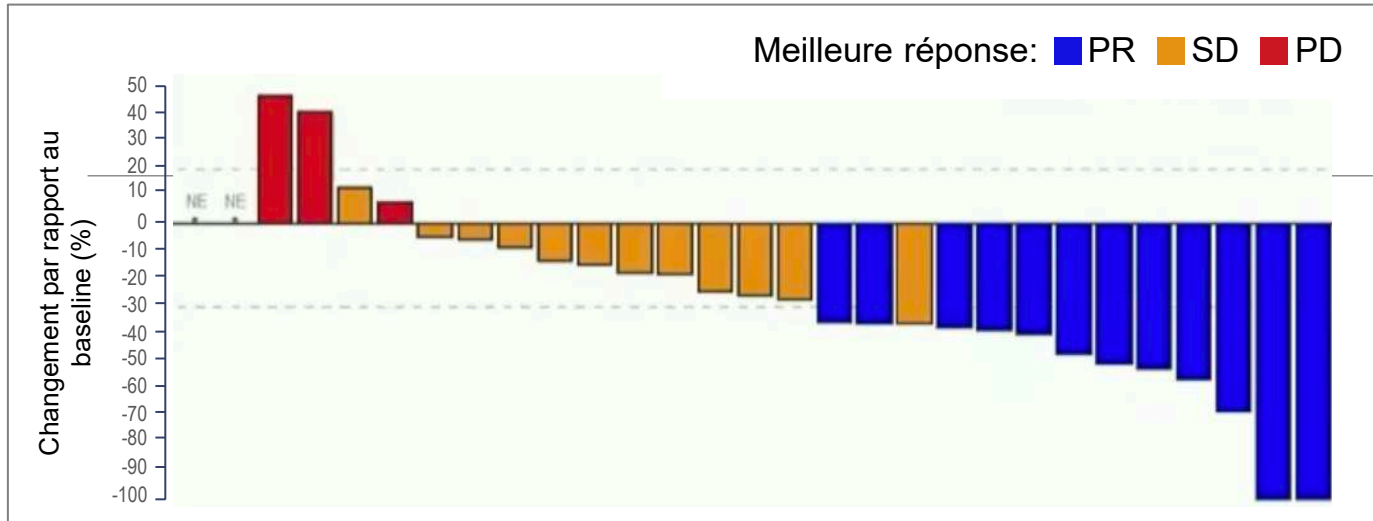


CHRYSALIS-2 : Données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie

Caractéristiques, N (%)	Groupe « cible » (N=80)	Fortement prétraités (N=56)
Âge médian, ans (range)	62 (31-82)	63 (39-83)
Homme / Femme	31 (39) / 49 (61)	19 (34) / 37 (66)
Ethnie		
• Asiatique	49 (61)	34 (61)
• Caucasiens	20 (25)	14 (25)
• Afro-Américains	0	1 (2)
• Inconnu	28 (21)	7 (13)
ECOG PS		
• 0	26 (19)	19 (34)
• 1	26 (19)	37 (66)

Caractéristiques, N (%)	Groupe « cible » (N=80)	Fortement prétraités (N=56)
Métastases cérébrales	34 (43)	22 (39)
Statut tabagique		
• Non	56 (70)	38 (68)
• Oui	23 (29)	18 (32)
• Inconnu	1 (1)	0
Lignes antérieures (range)		
• 2-3 lignes	76 (95)	17 (30)
• ≥ 4 lignes	4 (5)	39 (70)

CHRYSALIS-2 : Activité antitumorale de Amivantamab + Lazetinib

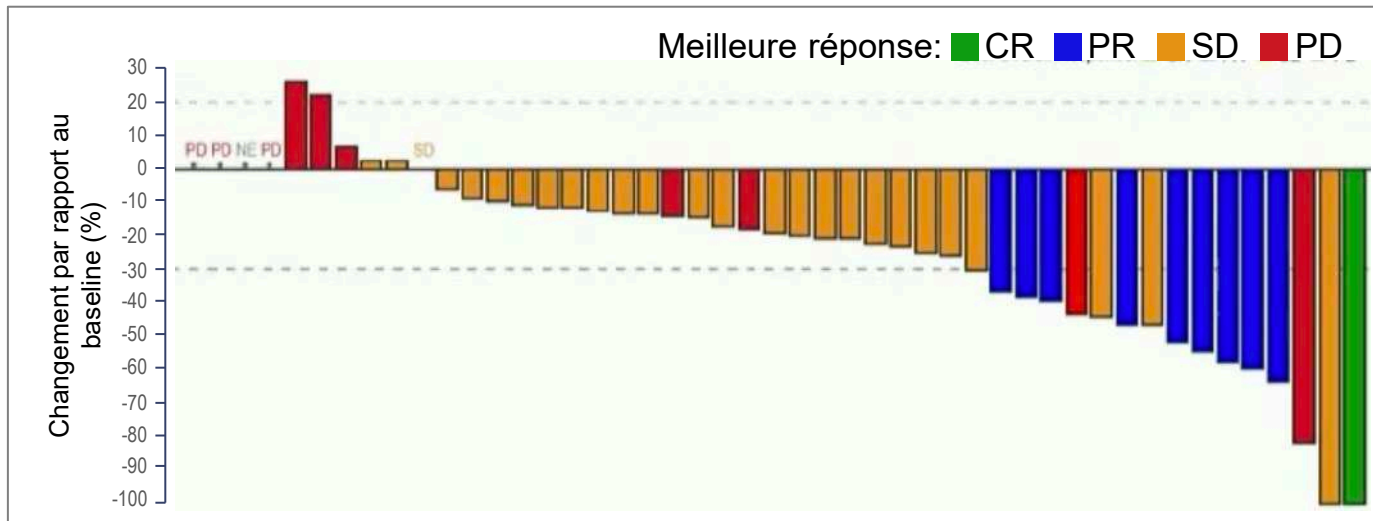


Groupe « cible »

Parmi les 29 patients dont l'efficacité a pu être évaluée, après un **suivi médian de 4,6 mois** (range: **0,4-9,6**)

ORR : 41% (95% CI: **24-61**)

- Rép cérébrale complète : **69%** (95% CI: **49-85**)
- Durée médiane du traitement : **4,2 mois** (range: **0,003-8,4**)
- Temps médian jusqu'à réponse = **1,4 mois**



Fortement prétraités

Parmi les 47 patients dont l'efficacité a pu être évaluée lors d'un **suivi médian de 4,5 mois** (rang: **0,3-9,7**)

ORR : 21% (95% CI: **11-36**)

- Rép cérébrale complète : **51%** (95% CI: **36-66**)
- Durée médiane du traitement : **3,7 mois** (range: **0,003-9,7**)

CHRYSALIS-2 : Tolérance

EI liés au traitement (≥10%), N (%)	Total (N=136)	
	Tous	Grade ≥3
Réaction liée à la perfusion	91 (67)	12 (9)
Stomatite	50 (37)	2 (2)
Dermatite acnéiforme	47 (35)	6 (4)
Paronychie	47 (35)	4 (3)
Rash	46 (34)	3 (2)
Hypoalbuminémie	40 (29)	6 (4)
Vomissements	28 (21)	0
Augmentation des ALT	27 (20)	4 (3)
Diminution de l'appétit	26 (16)	1 (1)
Fatigue	26 (19)	2 (2)
Diarrhée	26 (19)	0
Sècheresse cutanée	26 (19)	0

- **50 patients (37 %) ont présenté un Aes de grade ≥3 lié au traitement.**
- 4 patients (3 %) ont présenté une pneumonie/ILD

EI liés au traitement (≥10%), N (%)	Total (N=136)	
	Tous	Grade ≥3
Nausée	25 (18)	2 (2)
Œdème périphérique	24 (18)	1 (1)
Maux de tête	23 (17)	0
Augmentation des AST	22 (16)	3 (2)
Constipation	22 (16)	0
Fatigue	22 (16)	3 (2)
Thrombocytopénie	20 (15)	1 (1)
Dyspnée	18 (13)	8 (6)
Prurit	18 (13)	1 (1)
Myalgie	14 (10)	0
Fissures cutanées	14 (10)	0

Els conduisant à:

- l'arrêt de la dose ont été rapportés chez 11%
- à la réduction de la dose chez 18%
- à l'interruption de la dose chez 46%.

AE: adverse event, ILD: interstitial lung disease, TEAE: treatment-emergent adverse events

CONCLUSION : CHRYSALIS-2

- Dans l'étude CHRYSALIS-2, l'association Amivantamab et Lazertinib montre une activité encourageante dans une population non sélectionnée ayant progressé sous chimiothérapie standard à base de platine et Osimertinib.
- La toxicité reste à évaluer attentivement.
- Etude MARIPOSA (phase 3): Ami + Lazer vs Osimertinib vs Lazertinib en 1ère ligne

Her2

Essai DESTINY – Lung 01

Essai multicentrique, internationale, de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) pour les patients CBNPC métastatiques, HER2-mutés

DESTINY-Lung01 : Design de l'étude

Critères d'inclusion

CBNPC non épidermoïde
métastatique

En rechute après traitement
standard

Maladie mesurable selon RECIST
v1.1

Métastases cérébrales
asymptomatiques
à l'inclusion

ECOG PS 0 ou 1

Mutation HER2 déterminée
localement (cohorte 2)



Cohorte 1
Surexpression d'HER2
(IHC 3+ ou IHC 2+)
T-DXd 6,4 mg/kg toutes
les 3 sem.
(n = 49)

Cohorte 1a
Surexpression d'HER2
(IHC 3+ ou IHC 2+)
T-DXd 5,4 mg/kg
toutes les 3 sem.
(n = 41)

Cohorte 2
HER2-muté
T-DXd 6,4 mg/kg
toutes les 3 sem.
(n = 42)

**Cohorte 2
d'extension**
HER2-muté
T-DXd 6,4 mg/kg
toutes les 3 sem.
(n = 49)

Critère de jugement principal

- ORR selon un comité de relecture indépendant

Critères secondaires

- DOR
- SSP
- SG
- DCR
- Toxicité

Critères exploratoires

- Biomarqueurs de réponse

- Au total, 91 patients *HER2*-mutés ont été inclus et traités par T-DXd

DESTINY-Lung01 : Caractéristiques de la population

	T-DXd (n=91)
Age, mediane (intervalle)	60,0 (29,0-88,0)
Femme (%)	65,9
Ethnie (%)	
Asiatique	34
Non-asiatique	67
ECOG PS (%)	
0/1	25,3 / 74,7
Mutation <i>HER2</i>, n (%)	
Domaine Kinase	93,4
Domaine extracellulaire	6,6
MetC asymptomatiques au diag, %	36,3
Statut tabagique	
Non-fumeur / Ancien / Actif	57,1 / 40,7 / 2,2
Antécédents de chirurgie thoracique, %	22,0

	Patients (n=91)
Traitement anti-cancéreux reçu antérieurement, n (%)	90 (98,9)
Nb de lignes antérieures (médiane, intervalle)	2 (0-7) ^a
Traitement, n (%)	
Sels de platine	86 (94,5)
Anti-PD-(L)1 / PD-L1	60 (65,9)
Combinaison sels de platine - anti-PD-(L)1 / PD-L1 ^b	57 (62,6)
Docetaxel	18 (19,8)
Anti-HER2^c	13 (14,3)

^aUn patient a été inclu sans avoir reçu aucune thérapie anti-cancéreuse

^bDonné séparément ou en combinaison

^cPatients prétraités avec un anticorps anti-HER2 ou un anticorps conjugué à HER2 antibody étaient considérés inéligible, Patients prétraités par TKI-HER2 tels que afatinib, pyrotinib ou poziotinib étaient éligibles,

DESTINY-Lung01 : Efficacité et Tolérance

	Patients (n=91)
Taux de réponse Objective^a, n (%)	50 (54,9) (IC95%, 44,2-65,4)
Meilleure réponse, n (%)	
CR	1 (1,1)
PR	49 (53,8)
SD	34 (37,4)
PD	3 (3,3)
Non évaluable	4 (4,4)
DCR, n (%)	84 (92,3) (IC95%, 84,8-96,9)
Médiane de DoR, mois	9,3 (IC95%, 5,7-14,7)
Médiane de suivi, mois	13,1 (intervalle, 0,7-29,1)

SSP médiane = 8,2 mois et SG médiane = 17,8 mois

^aCritère de jugement principal

CR, réponse complète; DoR, durée de réponse; PD, progression; PR, réponse partielle; SD, stabilité

EI: Effets indésirables; PID: pneumopathie interstitielle diffuse

n (%)	Patients (n=91)	
	Tout grade	Grade ≥ 3
Patients avec ≥ 1 EI lié au traitement	88 (96,7)	42 (46,2)
EI liés au traitement avec incidence ≥ 20%		
Nausées	66 (72,5)	8 (8,8)
Asthénie	48 (52,7)	6 (6,6)
Alopécie	42 (46,2)	0
Vomissement	36 (39,6)	3 (3,3)
Neutropénie	32 (35,2)	17 (18,7)
Anémie	30 (33,0)	9 (9,9)
Diarrhée	29 (31,9)	3 (3,3)
Anorexie	27 (29,7)	0
Leucopénie	21 (23,1)	4 (4,4)
Constipation	20 (22,0)	0

EI le plus fréquemment lié à l'arrêt de traitement : pneumopathie (13,2%) et PID (5,5%)

CONCLUSION : DESTINY-Lung01

- **Efficacité prometteuse du T-DXd**
 - Signal d'activité intracérébrale même chez des patients n'ayant pas reçu de traitement local cérébral
 - Efficacité maintenue chez patients prétraités par agents anti-HER2
- **Activité anti-tumorale indépendamment de l'altération moléculaire**
 - Réponses observées dans diverses mutations HER2 (exon 20,19 et 8)
 - Réponses observées chez patients sans amplification HER2
- **Profil de tolérance gérable**
 - Vigilance vis-à-vis des PID → Destiny-Lung02
- **Nouveau standard thérapeutique à l'avenir ?**



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Trastuzumab Deruxtecan in *HER2*-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer

Bob T. Li, M.D., Ph.D., M.P.H., Egbert F. Smit, M.D., Ph.D.,
Yasushi Goto, M.D., Ph.D., Kazuhiko Nakagawa, M.D., Hibiki Udagawa, M.D.,
Julien Mazières, M.D., Misako Nagasaka, M.D., Ph.D.,
Lyudmila Bazhenova, M.D., Andreas N. Saltos, M.D.,
Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Jose M. Pacheco, M.D., Maurice Pérol, M.D.,
Luis Paz-Ares, M.D., Kapil Saxena, M.D., Ryota Shiga, B.Sc.,
Yingkai Cheng, M.D., Ph.D., Suddhasatta Acharyya, Ph.D.,
Patrik Vitazka, M.D., Ph.D., Javad Shahidi, M.D., David Planchard, M.D., Ph.D.,
and Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., for the DESTINY-Lung01 Trial Investigators*

CBNPC métastatiques sans addiction

FLATIRON

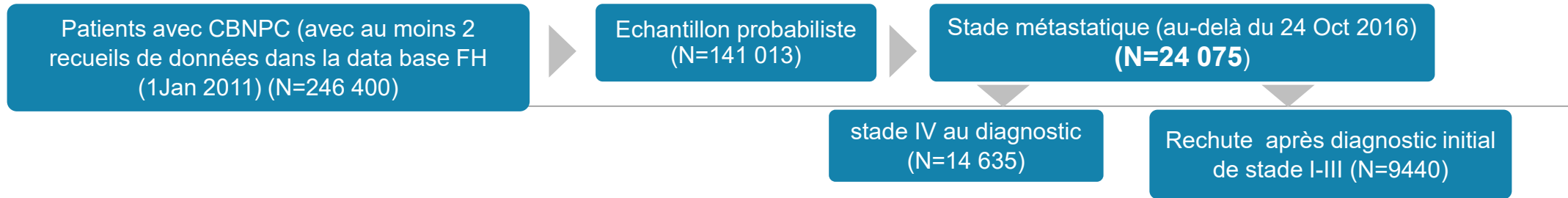
EMPOWER-
Lung3

ATALANTE-1

Etude FLATIRON

Comparaison de l'immunothérapie seule
versus la combinaison chimio-immunothérapie
en traitement de 1^{ère} ligne des CBNPC
non épidermoïdes, PD-L1 \geq 50%

Sélection de la population finale d'analyse (n=520)

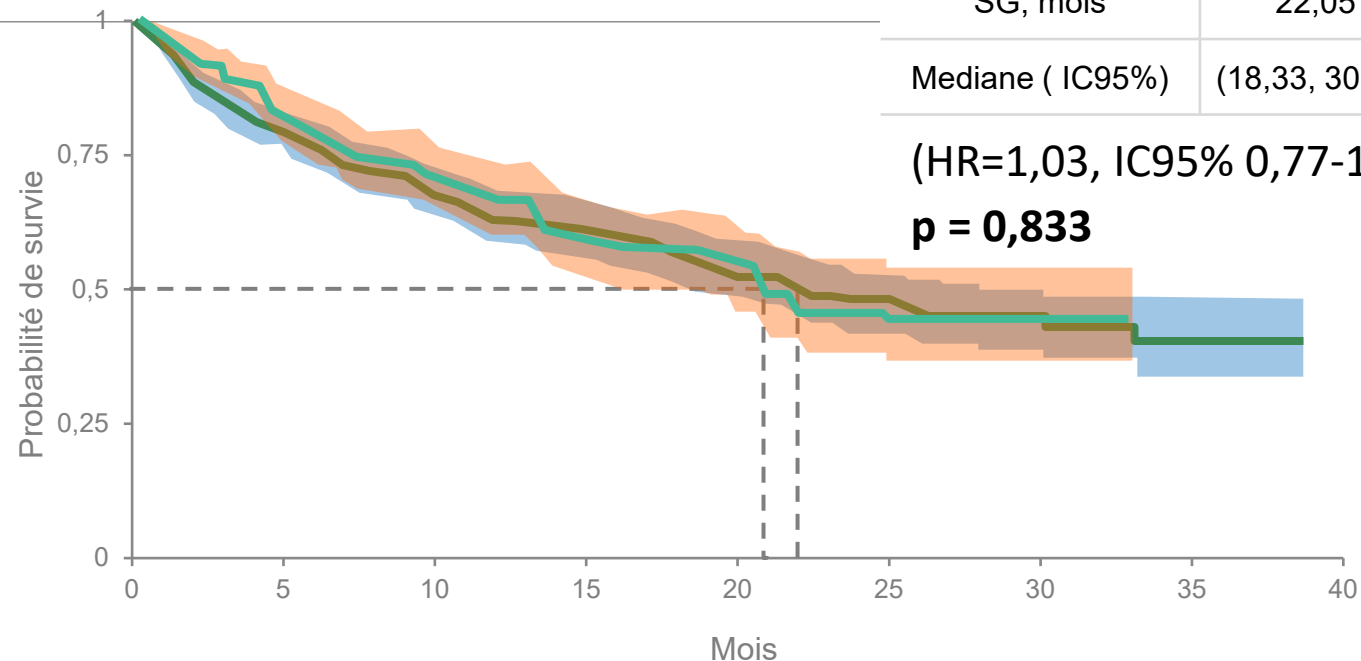


Etape d'attrition	CBNPC stade IV, d'emblée	CBNPC, initialement de stade I-III
Ayant reçu IO-mono ou IO-CT	5168	2125
Ligne de traitement reçue et débutée avant le 28/02/2019	3132	1271
Biologie normale	2756	1104
ECOG performance status, 0-1	1508	642
PD-L1 ≥ 1%	975	379
Absence d'altération moléculaire ALK, EGFR, ROS1, BRAF	930	352
Pas d'écart d'activité	905	347
Métastases au diagnostic	905	253
Echantillon aléatoire	774	-
Pts ayant reçu avec certitude le traitement en L1	764	191
Histologie non-épidermoïde	594	134
PDL-1 ≥ 50%	428	92

N=520

FLATIRON: Résultats d'efficacité IO-CT vs IO

Survie globale (Kaplan-Meier)



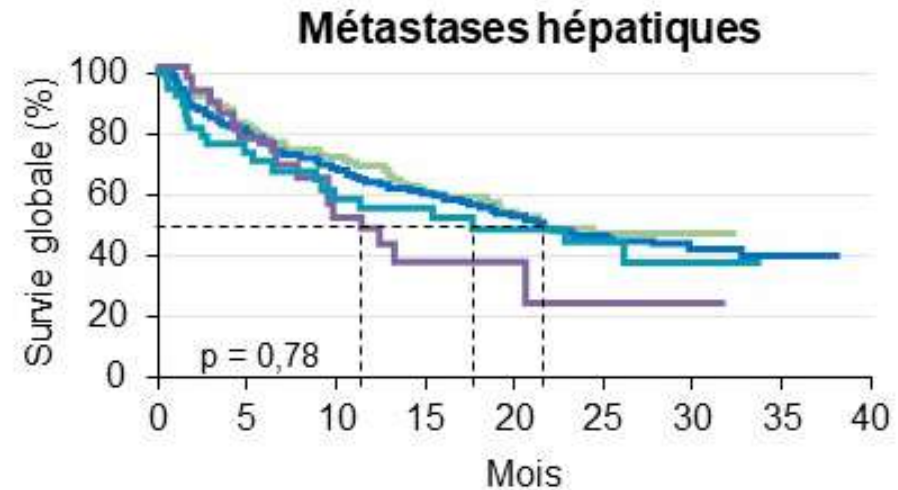
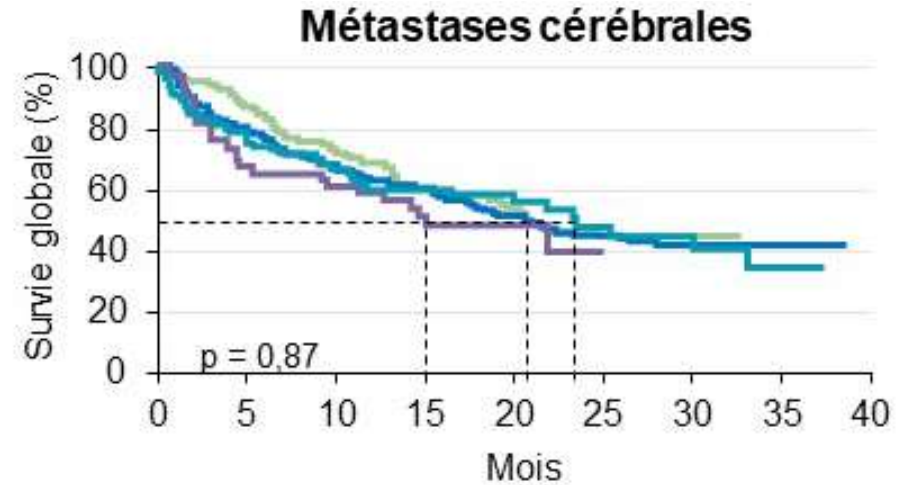
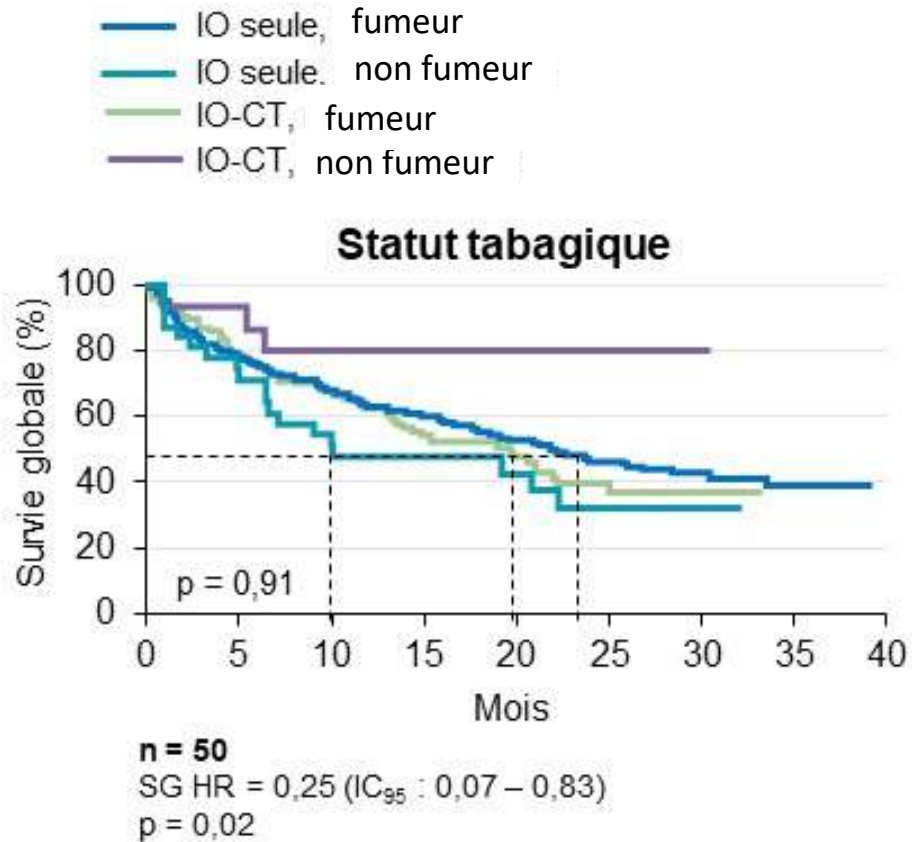
	IO-mono (n=351)	IO-CT (n=169)
SG, mois	22,05	20,96
Mediane (IC95%)	(18,33, 30,29)	(15,31, NA)

(HR=1,03, IC95% 0,77-1,39)

p = 0,833

IO-mono	351 (0)	262 (73)	216 (109)	167 (132)	119 (149)	73 (162)	32 (166)	14 (168)	0 (168)
IO-CT	169 (0)	134 (31)	112 (50)	74 (66)	41 (72)	23 (78)	7 (78)	0 (78)	0 (78)

FLATIRON: Analyse en sous-groupes



→ Impact du statut tabagique

→ Pas d'impact en fonction des sites métastatiques mais petits effectifs

CONCLUSION : FLATIRON

- Pas de différence en termes de SG et SSP entre les 2 stratégies
- Différence chez les non-fumeurs (SSP et SG, HR = 0,25)
 - Favoriser l'association IO-CT chez ces patients
- Questions en suspens : quelle serait la stratégie optimale pour...
 - Les patients PS 2 ?
 - Age > 75 ans ?
 - Patients avec métastases cérébrales et/ou hépatiques ?
 - PDL1 \geq 90% vs 50-90% ?

EMPOWER-Lung3

Essai randomisé de phase III comparant l'association Cémiplimab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule dans le traitement de 1^{re} ligne des patients souffrant de CBNPC avancé (stade III / IV), sans addiction oncogénique

EMPOWER-Lung3: schéma de l'étude

Critères d'inclusion

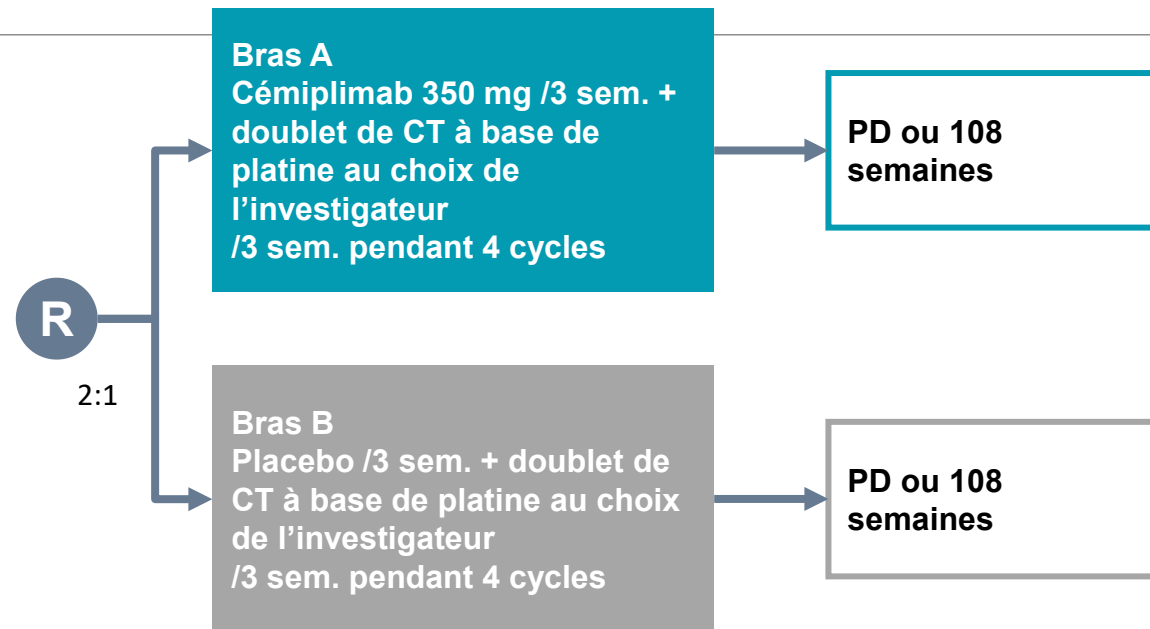
- CBNPC avancé non antérieurement traité (non épidermoïde, épidermoïde ; stade IIIb/c, IV)
- Quelle que soit l'expression de PD-L1
- Pas de mutation/réar. EGFR, ALK ou ROS1
- ECOG PS 0 ou 1
- Métastases cérébrales traitées, cliniquement stables

Stratification

- Expression de PD-L1 : < 1 % vs 1-49 % vs ≥ 50 %
- Histologie : non épidermoïde vs épidermoïde

Critères

- Principal : SG
- Secondaires : SSP et taux de RO, durée de RO, tolérance, PRO



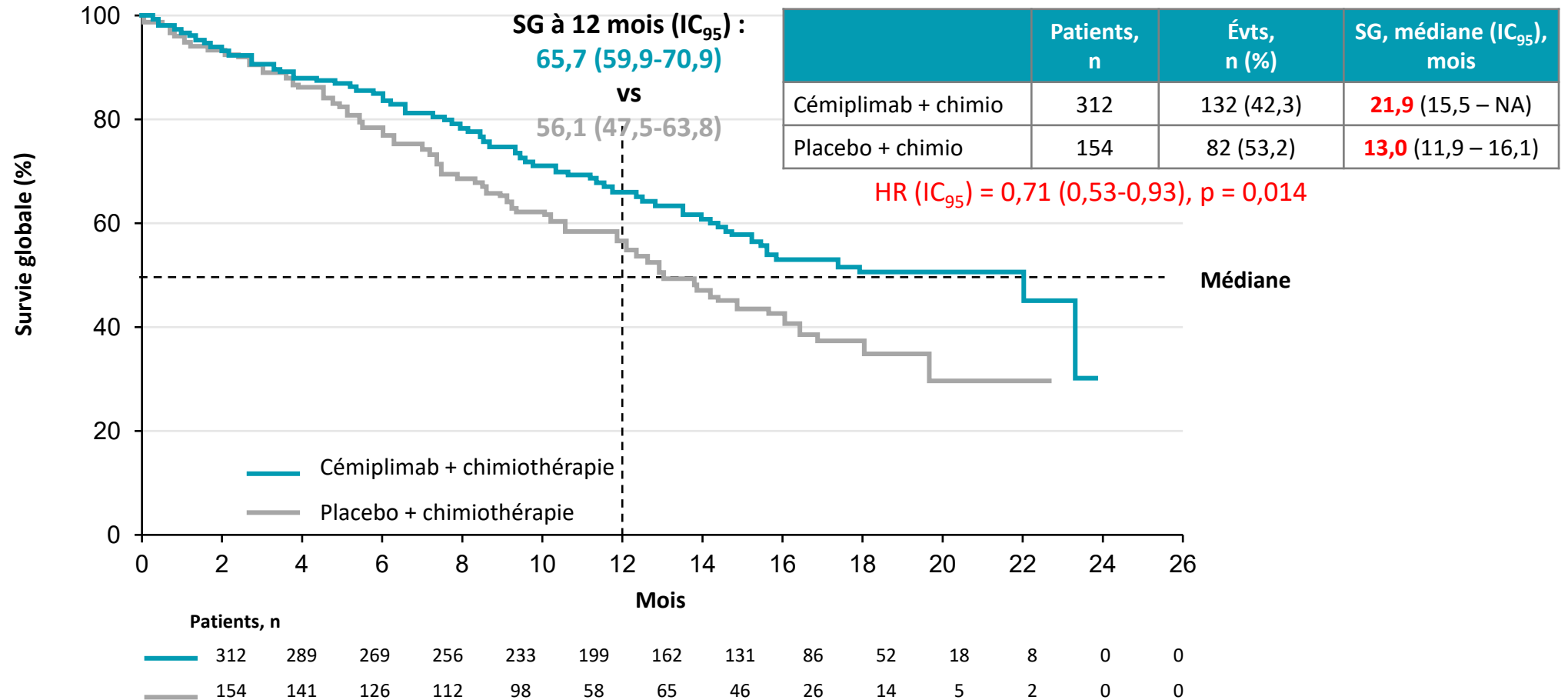
N = 466

2 analyses intermédiaires pré spécifiées dans le protocole

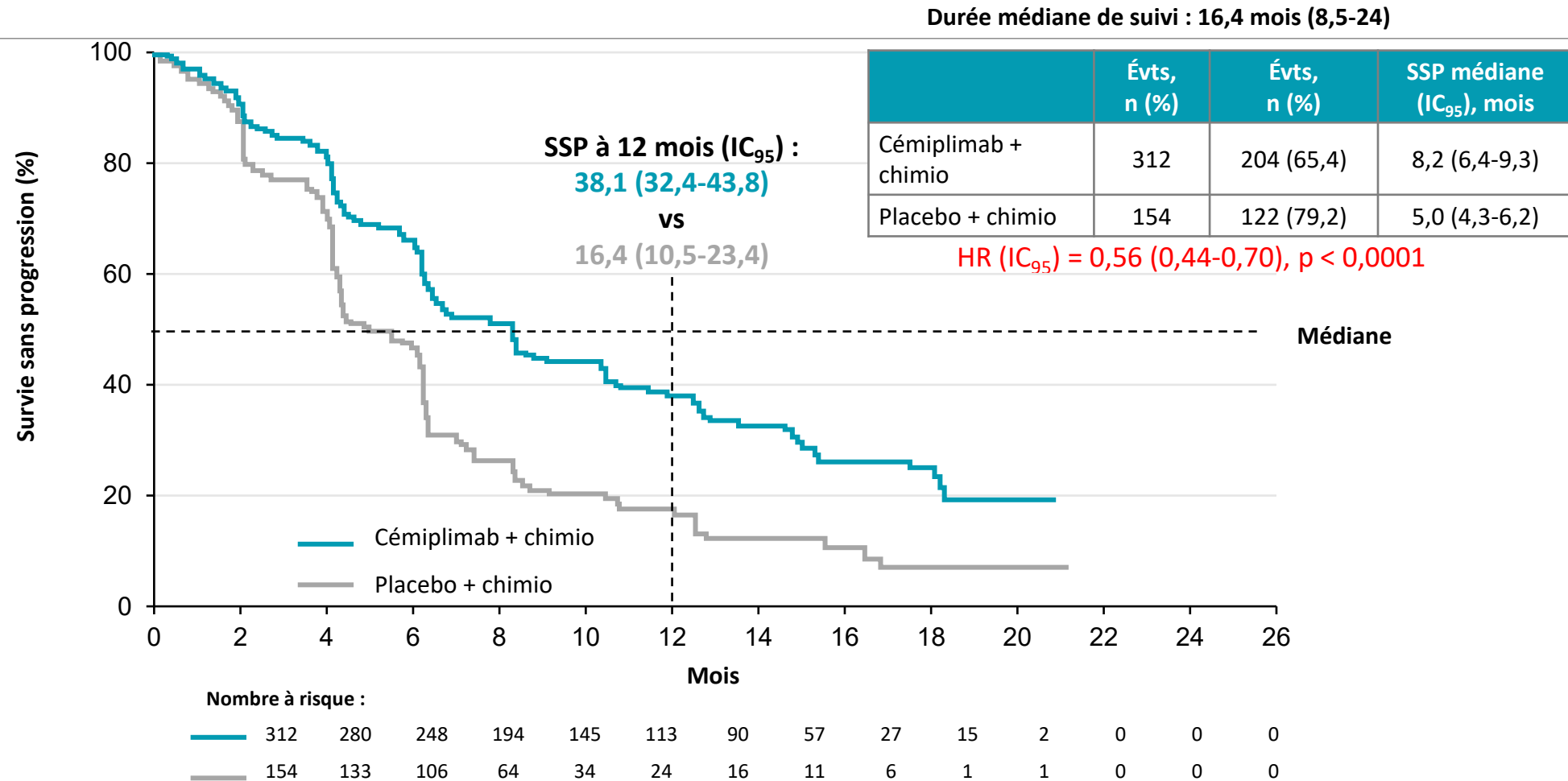
2^e analyse intermédiaire (14 juin 2021) présentée à l'ESMO 2021

EMPOWER-Lung3: Survie globale

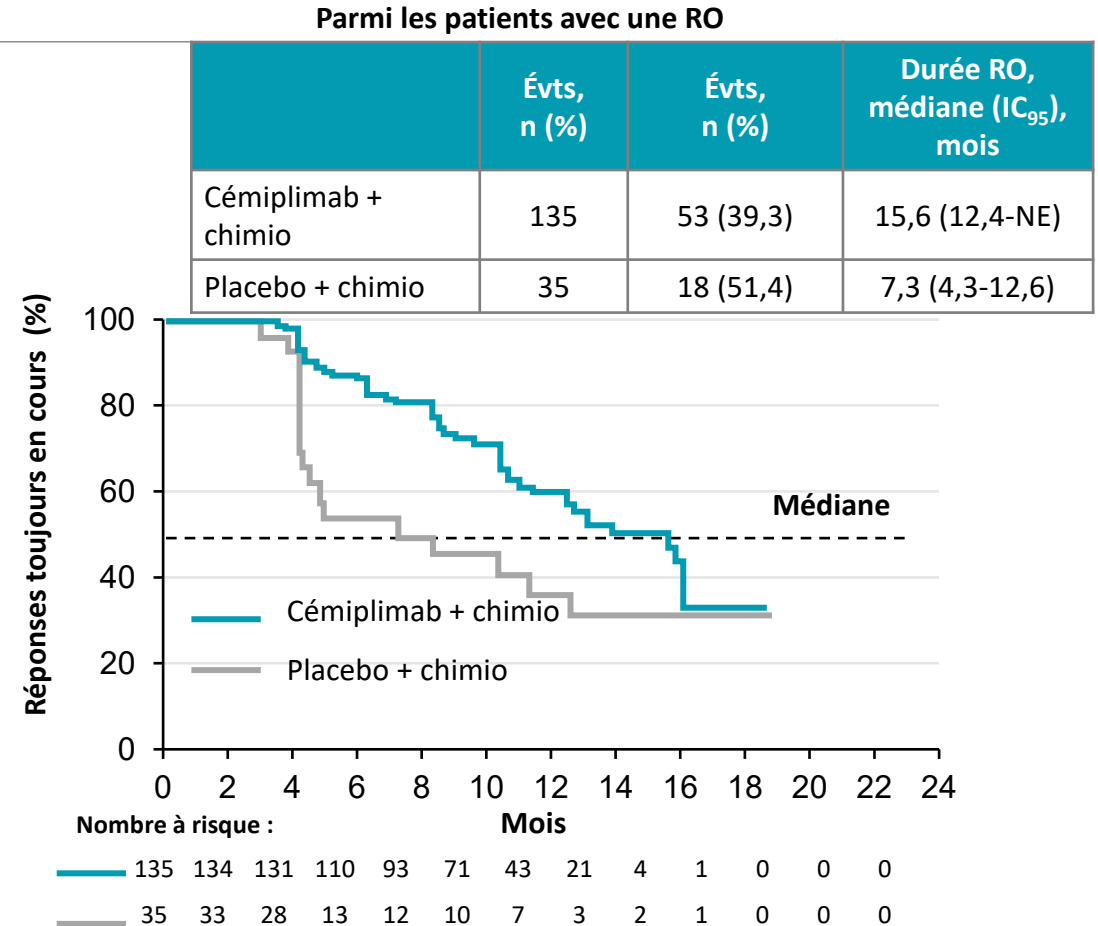
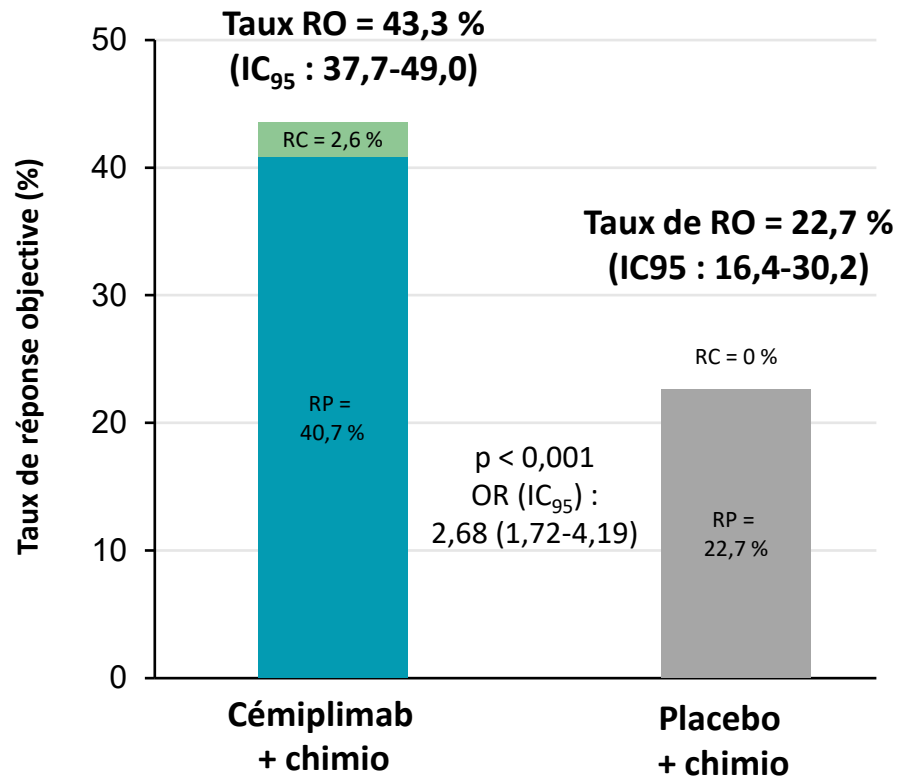
Durée médiane de suivi : 16,4 mois (8,5-24)



EMPOWER-Lung3: Survie sans progression

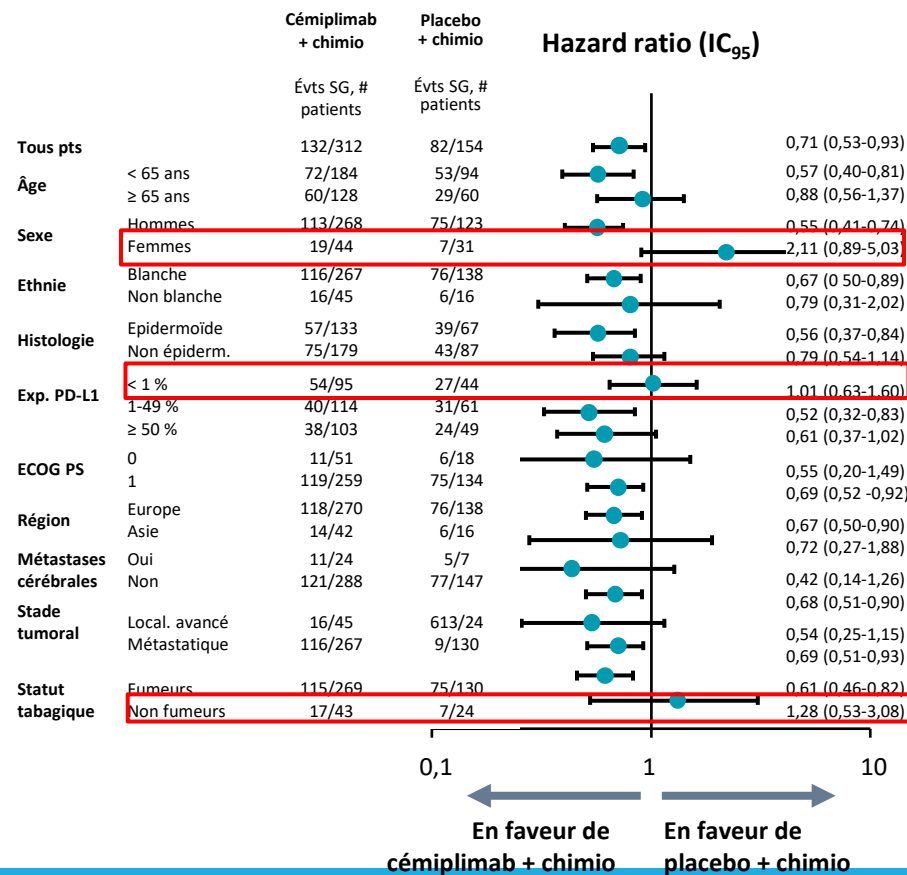


EMPOWER-Lung3: Taux de réponse et durée de réponse

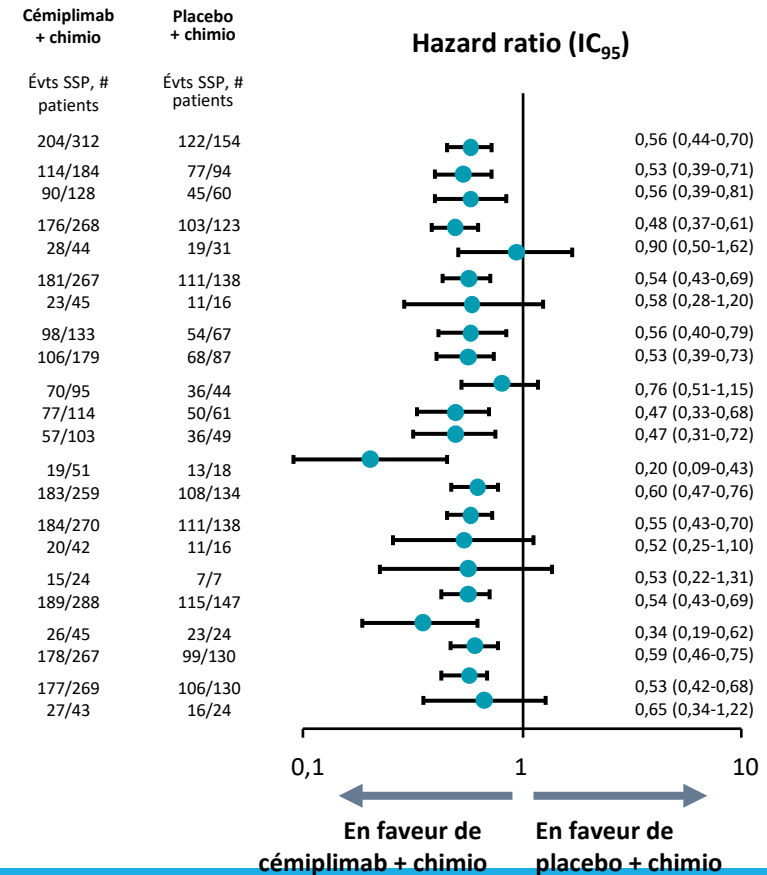


EMPOWER-Lung3: Analyse en sous-groupes

Survie globale



Survie sans progression



CONCLUSION: EMPOWER-Lung 3

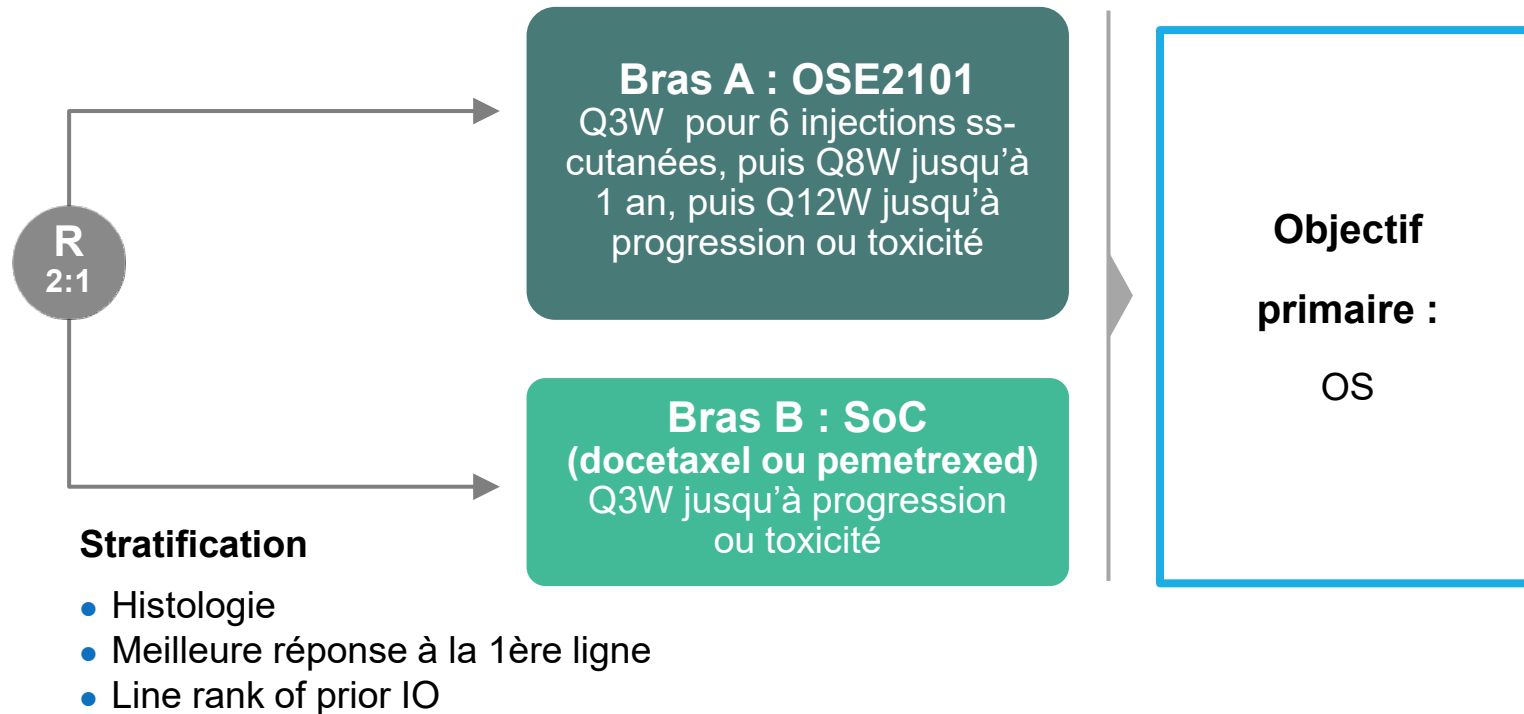
- Bénéfice en SG (HR = 0,71) et en SSP (HR = 0,56)
SAUF pour PDL1 < 1% (SG), différence notable avec les autres essais d'immunochimiothérapie de 1^{re} ligne.
- Profil de tolérance du Cémipimab, en combinaison avec la chimiothérapie, acceptable.
- Données de qualité de vie favorisaient le bras Cémipimab.
- En conclusion, la **combinaison Cémipimab + chimiothérapie** va certainement devenir un **nouveau standard** thérapeutique en 1^{re} ligne dans le CBNPC avancé sans addiction oncogénique.

ATALANTE-1

Essai randomisé de phase 3 évaluant l'activité du vaccin OSE-2101 (Tedopi) dans le CBNPC HLA-A2+ après échec des inhibiteurs de checkpoints

ATALANTE-1 : Design de l'étude

- CBNPC avancés/métastatiques
- EGFR et ALK sauvages, tout statut PD-L1
- HLA-A2+ (test sanguin)
- A progression post chimio à base de platine (CT) et ICI, en combiné ou séquentiel/CT
- ICI en dernière ligne avec résistance primaire ou secondaire*
- Métastases SNC asymptomatiques & traitées autorisées
- ECOG PS 0 -1



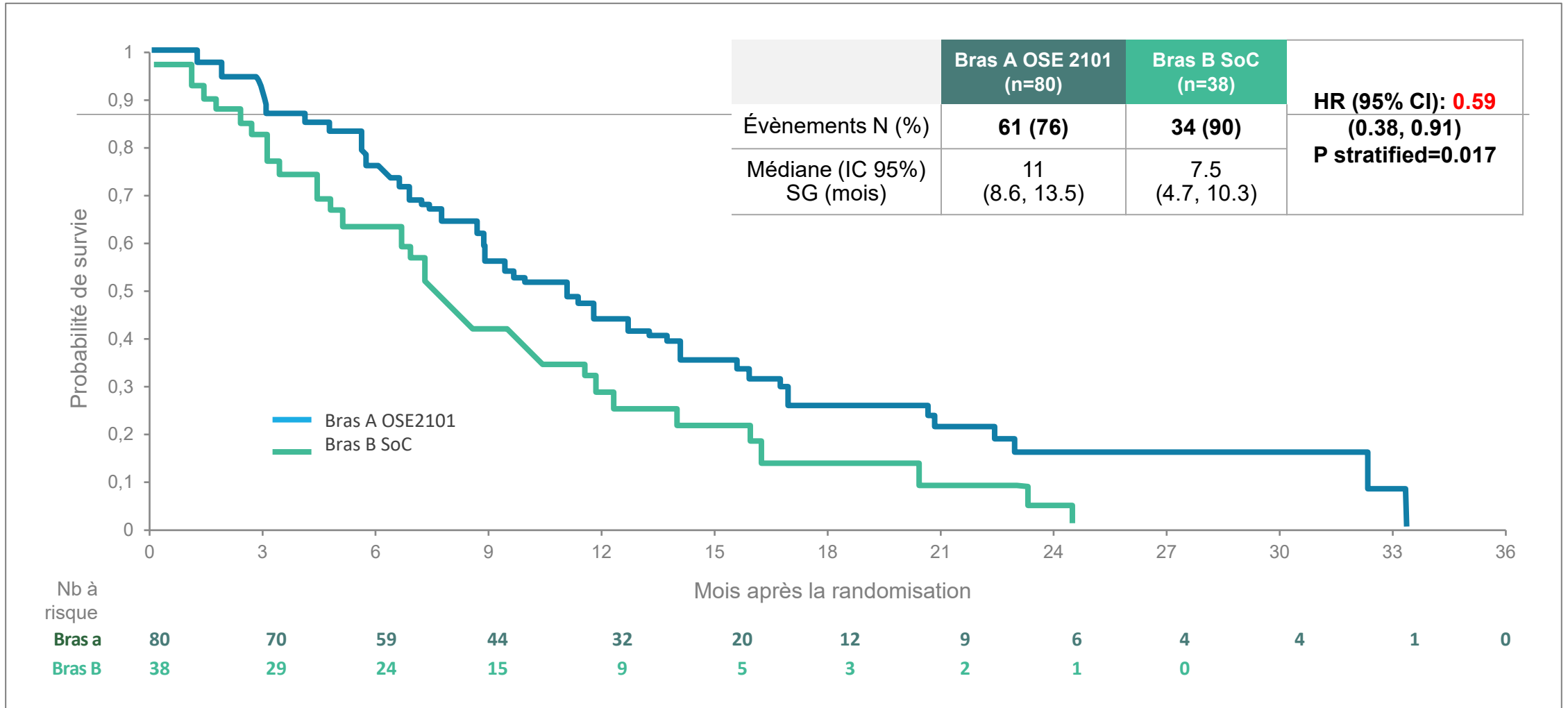
*Résistance primaire : échec dans les 12 sem. d'ICI,

Résistance secondaire : échec après 12 semaines au moins d'ICI *Kluger et al. 2020*

ATALANTE-1 : Caractéristiques des patients

		ITT (n=219)	PoL (n=118)
Age (année)	Médiane (rang)	65 (41, 86)	65 (44, 82)
Sexe (n, %)	Homme	155 (71)	87 (74)
ECOG PS à l'inclusion (n, %)	0	71 (32)	43 (36)
	1	148 (68)	75 (64)
Histologie (n, %)	Epidermoïde	65 (30)	39 (33)
	Non-épidermoïde	153 (70)	78 (67)
Non fumeur (n, %)		21 (10)	11 (9)
N° ligne de l'IO (n, %)	1^{ère} ligne: CT-IO	36 (16)	-
	2^{nde} ligne: CT-IO séquentielle	182 (83)	117 (99)
	3 ^e ligne IO	1 (1)	1 (1)
Meilleure réponse à l'immunothérapie (n, %)	RC/RP/SD	103 (48)	70 (61)
	Progression	110 (52)	44 (39)
Durée de l'IO selon catégorie (n, %)	0-12 semaines: résistance primaire	70 (32)	-
	> 12 semaines: résistance secondaire	149 (68)	118 (100)
TNM à l'inclusion (n, %)	Stade III	14 (6)	11 (9)
	Stade IV	205 (94)	107 (91)
Métastases à l'inclusion (n, %)	Cérébrales	33 (15)	19 (16)
	Hépatiques	51 (23)	22 (19)

ATALANTE-1 : Survie Globale



Cut off 15 Jan 2021 : suivi médian 25 mois

ATALANTE-1 : Contrôle de la maladie, réponse objective et SSP dans la population d'intérêt

Population d'intérêt	Bras A - OSE2101 (n=80)	Bras B – SoC (n=38)	
Patients avec lésions mesurables baseline	78	38	
Taux de contrôle de la maladie à 6 mois; n (%)	19 (25)	9 (24)	Odds ratio (95% CI): 1.09 (0.43, 2.75) p=0.87
Réponse objective; n (%)	6 (8)	7 (18)	Odds ratio (95% CI): 0.33 (0.10, 1.11) p=0.07
SSP médiane (95% CI) (mois)	2.7 (1.6 - 2.8)	3.2 (2.6 - 4.7)	Odds ratio (95% CI): 1.20 (0.8, 1.8) p=0.40

- Taux de contrôle de la maladie à 6 mois similaire entre les 2 bras malgré une SSP plus longue et une réponse objective favorisant le traitement standard

Cut-off 15 January 2021; median follow-up 25 months

ATALANTE-1 : Résumé de la tolérance dans la population d'intérêt

Nombre de patients avec au moins un effet indésirable (EI)	Bras A - OSE2101 (n=79)		Bras B – SoC (n=37)	
	Tous n (%)	Reliés au ttt n (%)	Tous n (%)	Reliés au ttt n (%)
Tous les EI	76 (96)	60 (76)	37 (100)	29 (78)
EI sévère G3-5	28 (35)*	9 (11)*	24 (65)*	13 (35)*
EI fatal G3-5	4 (5)	0 (0)	5 (14)	0 (0)
EI sérieux	26 (33)	9 (11)	18 (49)	3 (8)
EI entraînant un arrêt du traitement	2 (3)	0 (0)	4 (11)	0 (0)

Cut-off 15 January 2021; median follow-up 25 months; *p value < 0.05

CONCLUSION: ATALANTE-1

- Du fait de son arrêt précoce et des analyses non programmées, les résultats présentés sont plutôt exploratoires.
- Le vaccin OSE2101 présente un **signal d'efficacité** en faveur d'une meilleure survie globale chez les patients immunosensibles traités par chimiothérapie puis immunothérapie séquentielle versus chimioT.
- Profil de tolérance satisfaisant (8% de syndrome de relargage cytokinique dans le bras OSE)
- Future stratégie en 2^e/3^e ligne ?

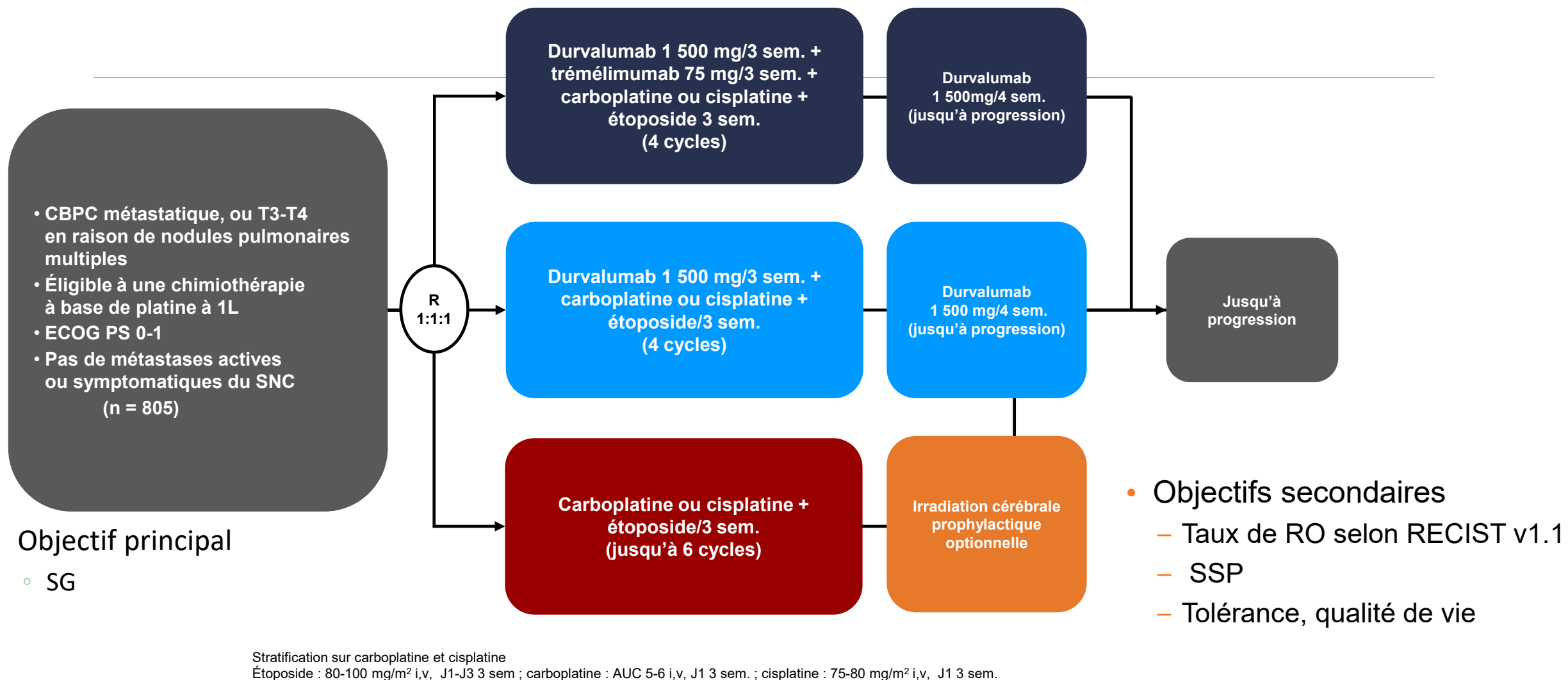
CBPC

CASPIAN

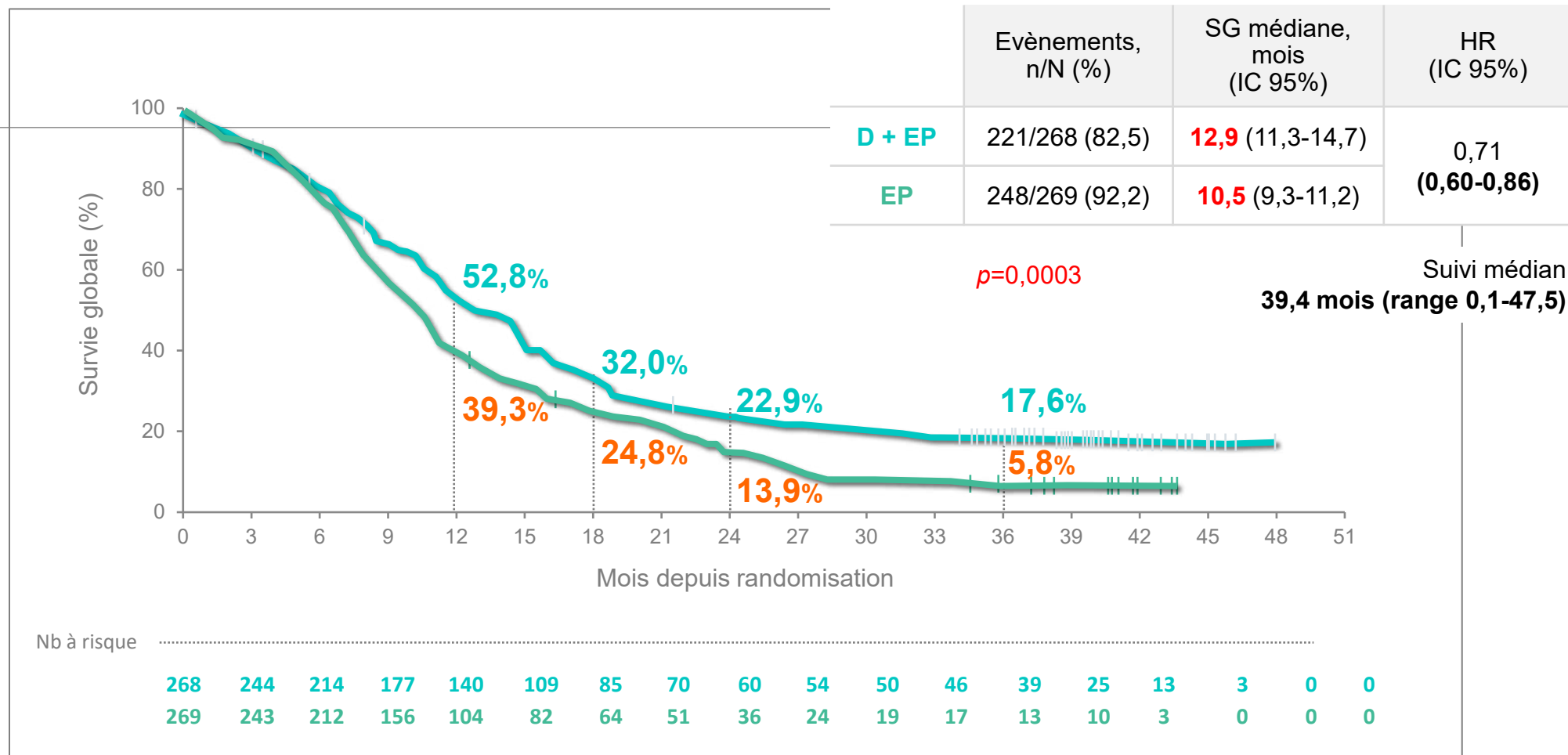
Essai de Phase 3 CASPIAN: actualisation à 3 ans

Durvalumab ± tremelimumab + Platine-Etoposide
en 1^{ère} ligne des carcinomes à petites cellules
(CPC) métastatiques

CASPIAN: schéma de l'étude

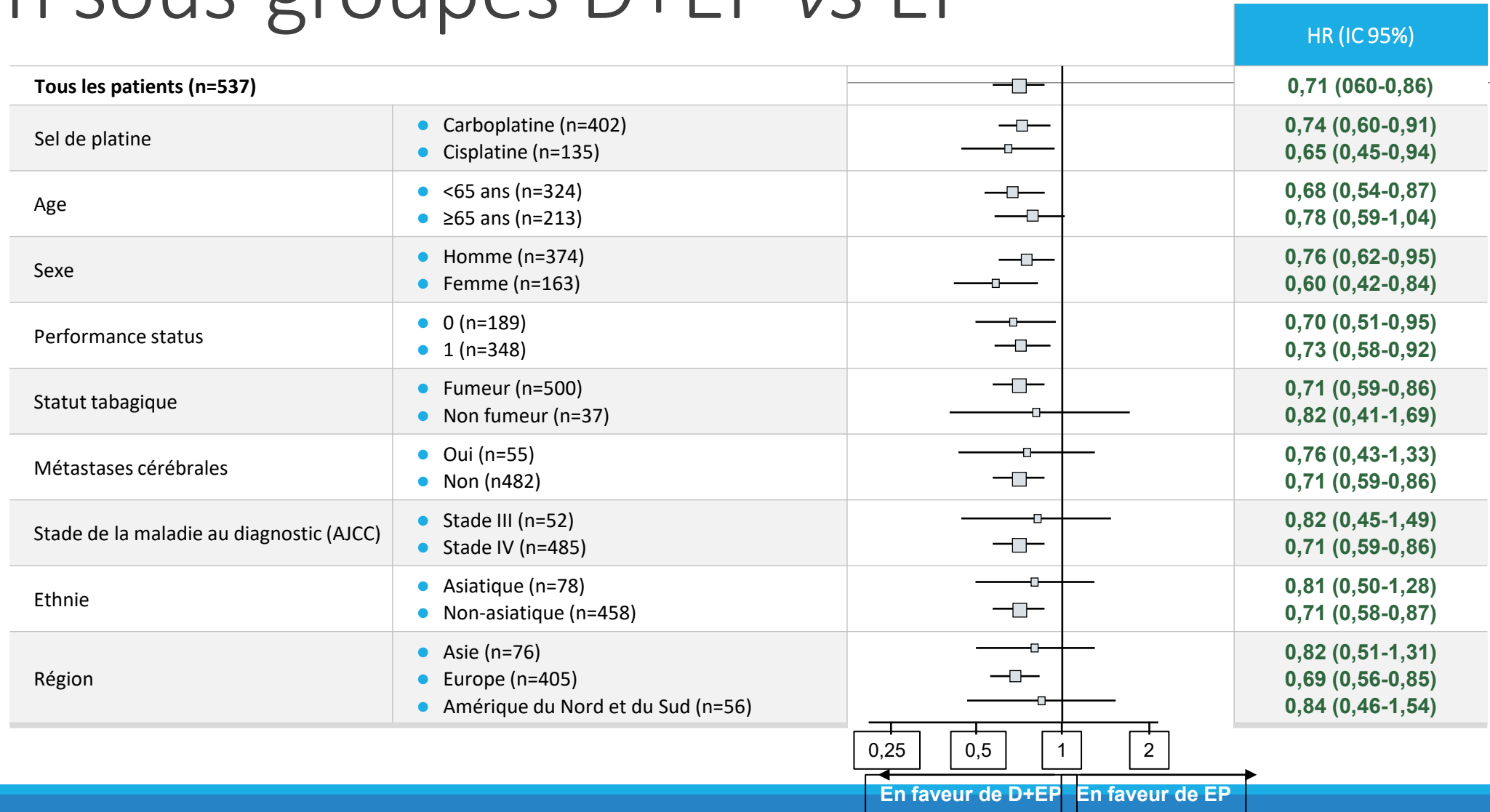


CASPIAN : Survie Globale à 3 ans



D: durvalumab; E: etoposide; P: platine

CASPIAN : Survie globale à 3 ans : analyses en sous-groupes D+EP vs EP



CASPIAN : Exposition au Durvalumab

	D + EP (n=265)	D + T + EP (n=266)
Durvalumab en cours au moment du data cutoff, n (%)	27 (10,2)	19 (7,1)
Nombre médian de doses de durvalumab (rang)	7,0 (1-52)	6,0 (1-46)
Durée totale d'exposition au durvalumab, n (%)		
≥ 1 an	54 (20,4)	49 (18,4)
≥ 2 ans	32 (12,1)	30 (11,3)
≥ 3 ans	24 (9,1)	21 (7,9)
Durée médiane totale de durvalumab, semaines (rang)	28,0 (0,3-198,7)	23,1 (0,1-190,0)

➤ **La majorité des patients à risque à 3 ans dans les bras d'immunothérapie était encore en cours de traitement par durvalumab au moment du data cutoff.**

CONCLUSION : CASPIAN

- Bénéfice confirmé du Durvalumab associé à la chimiothérapie
 - Taux de survie globale à 3 ans 3 fois supérieur dans le bras Durvalumab
- Près de 10% des patients toujours en cours de traitement par Durvalumab (bras D + PE)
- Pas de nouveau signal de toxicité
- Ces résultats confortent la place de **l'association Durvalumab + Platine/Etoposide comme traitement de référence en 1^{ère} ligne des CPC de stade avancé**
- L'identification de biomarqueurs prédictifs reste cependant un besoin médical majeur, malheureusement non satisfait à ce jour.

Mésothéliome pleural

CheckMate 743

Update à 3 ans de l'étude CheckMate 743

Nivolumab + Ipilimumab vs chimiothérapie
en 1^{ère} ligne de traitement du mésothéliome
pleural malin non résécable

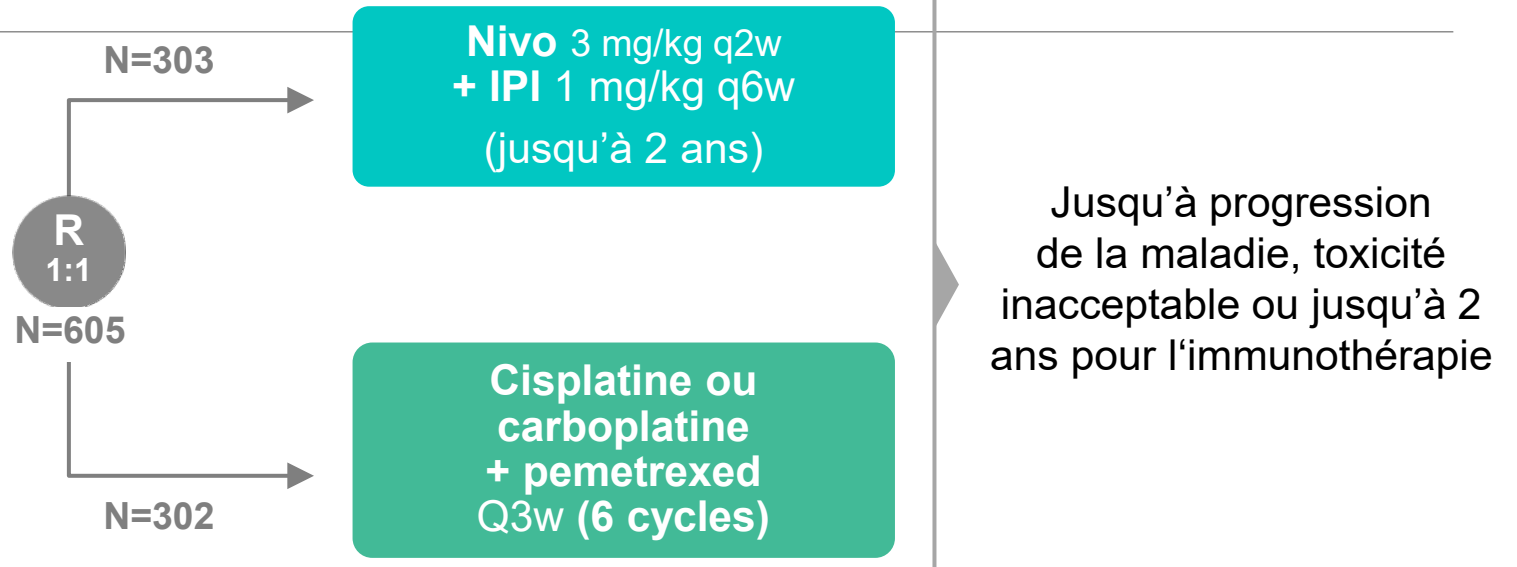
CheckMate 743 : Design de l'étude

Critères d'éligibilité:

- MPM non résecable
- Non pré-traité
- ECOG PS 0-1

Stratification selon

- Histologie
(épithélioïde vs non- épithélioïde)
- Sexe



Objectif primaire :

- Survie globale

Objectifs secondaires :

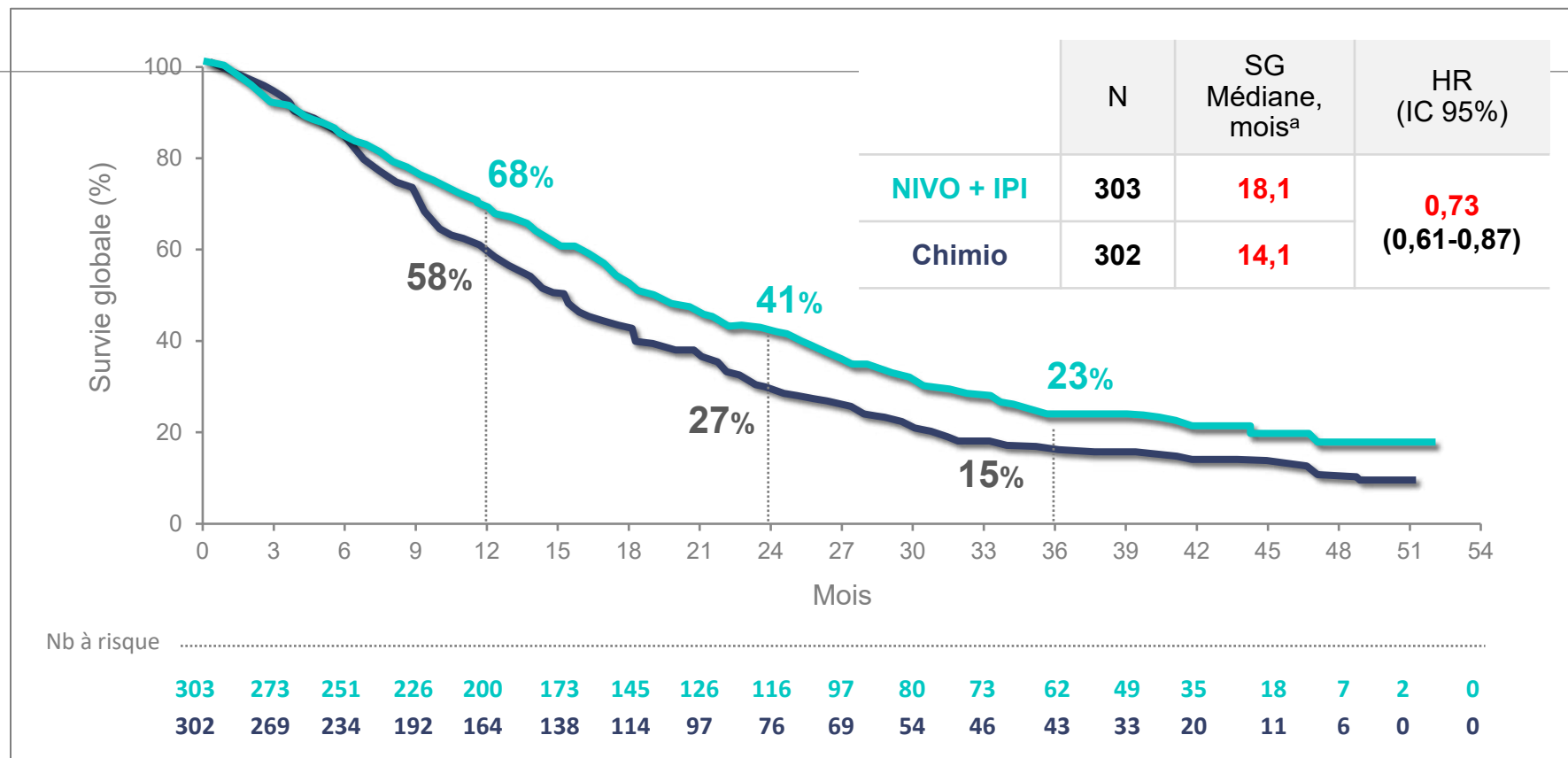
- Réponse objective, Taux de contrôle de la maladie, SSP selon comité de revue indépendant, Efficacité selon expression de PD-L1

Objectifs exploratoires :

- Tolérance
- Biomarqueurs

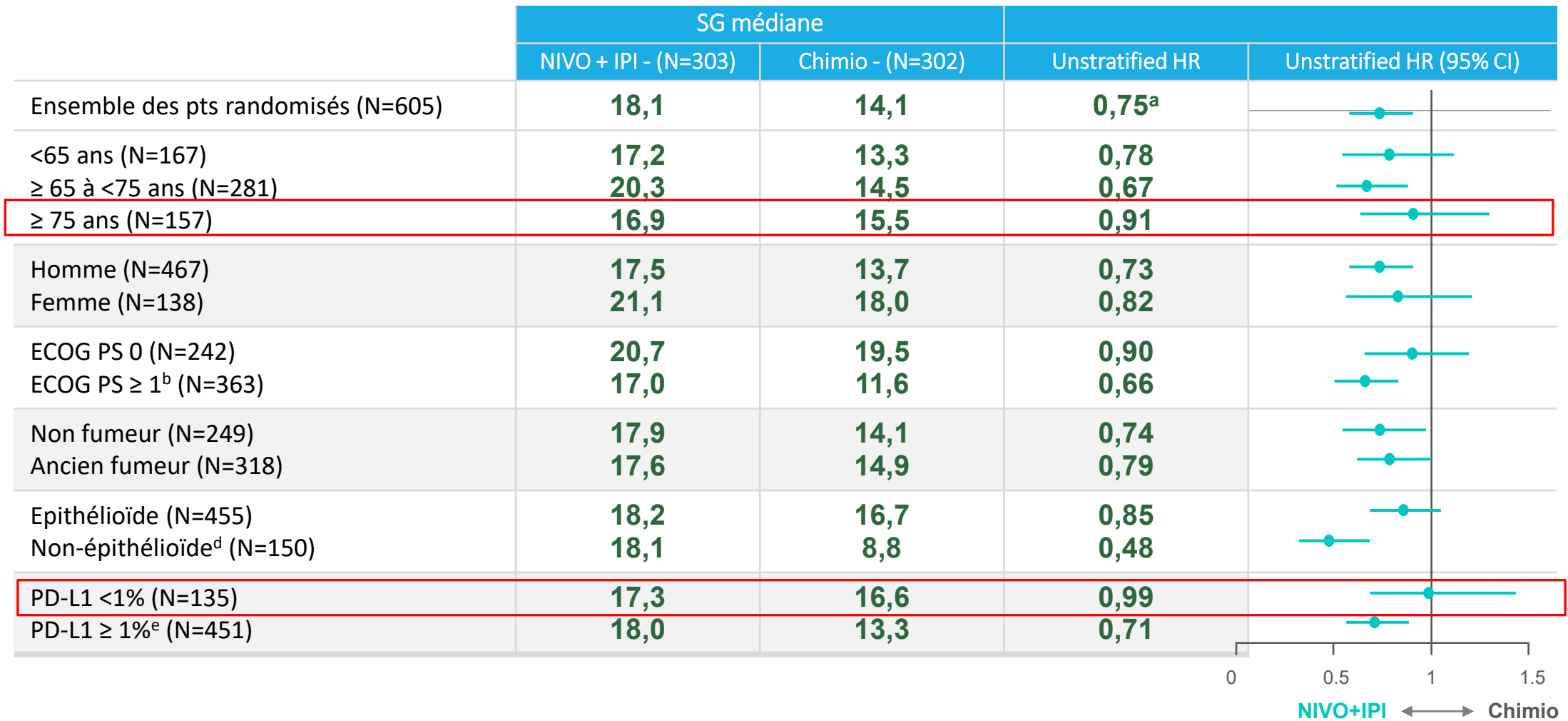
CheckMate 743 : Mise à jour à 3 ans

- Survie Globale (analyse en ITT)



^a IC9 5% : 16,8-21,0 (NIVO+IPI) et 12,4-16,3 (chimio)

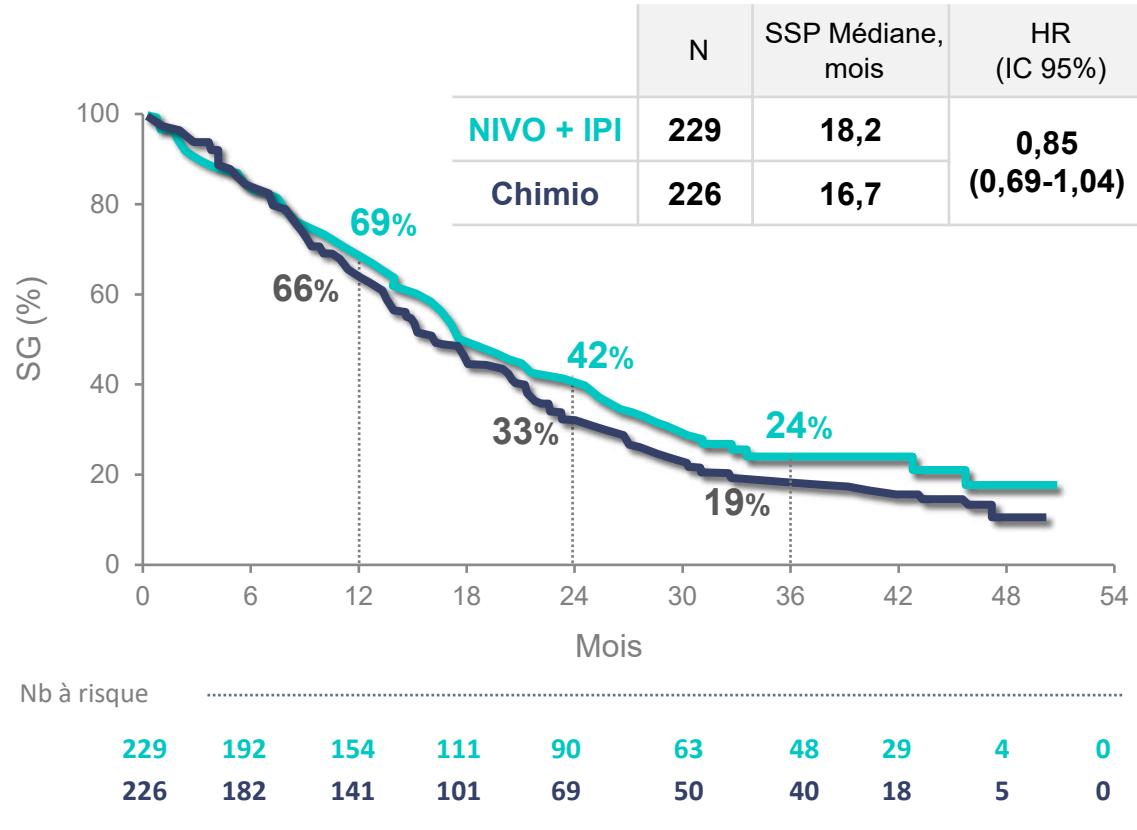
CheckMate 743 : Mise à jour à 3 ans



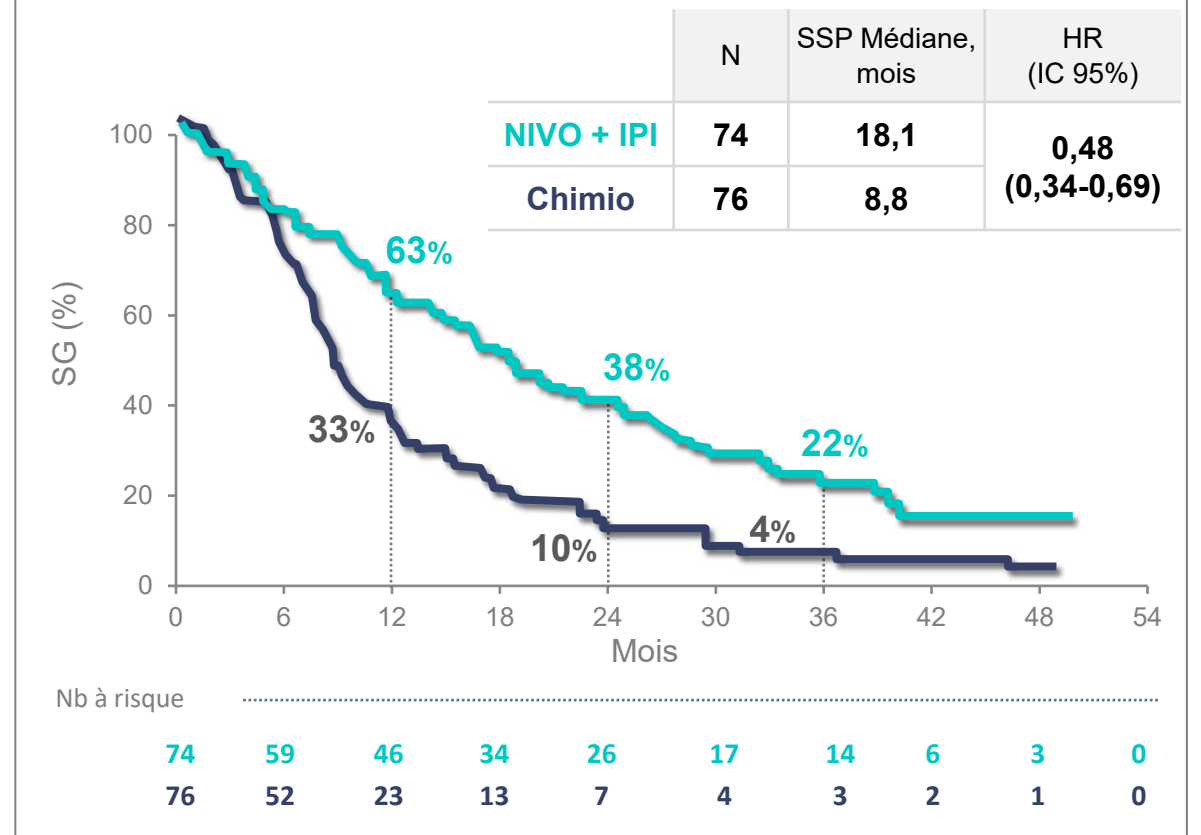
^aStratified HR, 0,73; ^b1 patient dans le bras chimio avec un ECOG PS 2 baseline (déviation au protocole); ^c26 pts fumeurs actifs; statut tabagique inconnu pour 12 pts; ^dIncluant sarcomatoïde, mixte, et autre; ^eExpression de PD-L1 inconnue pour 19 patients.

CheckMate 743 : Mise à jour à 3 ans

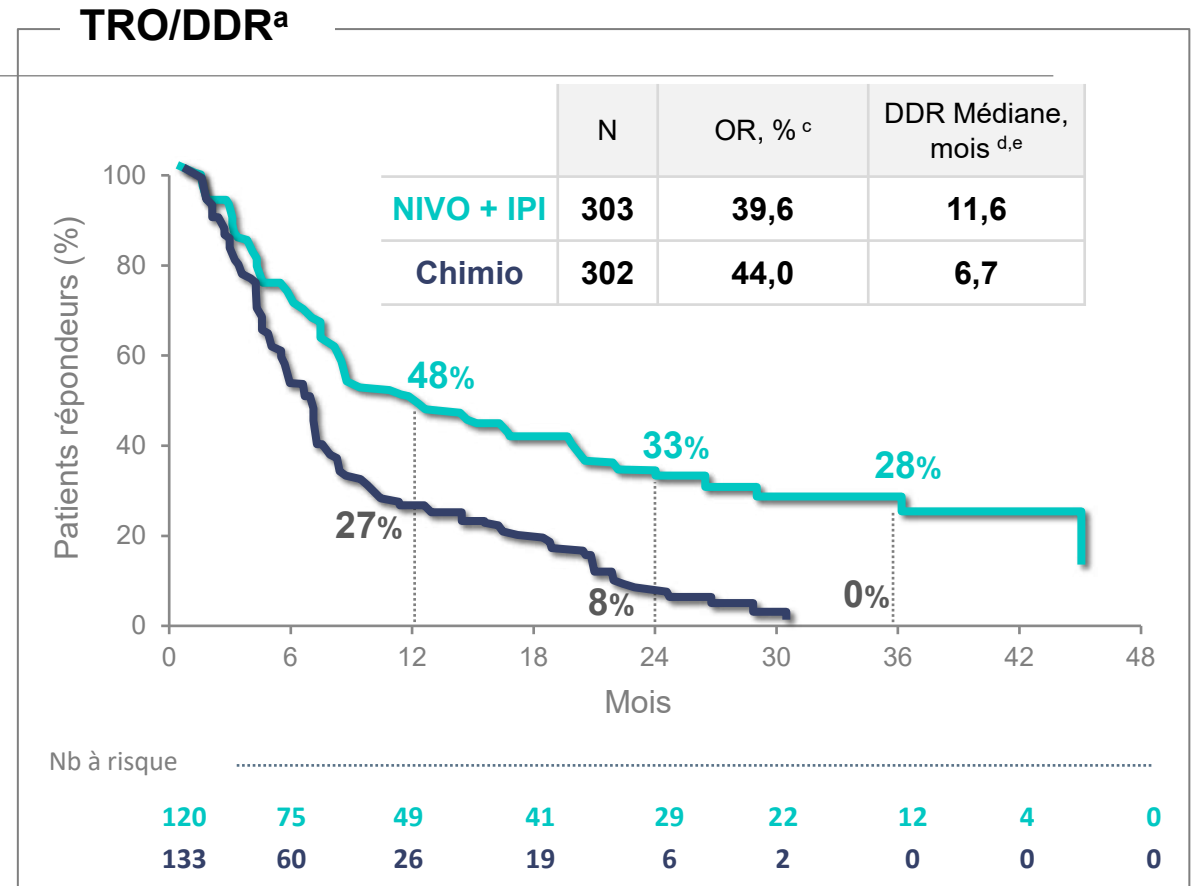
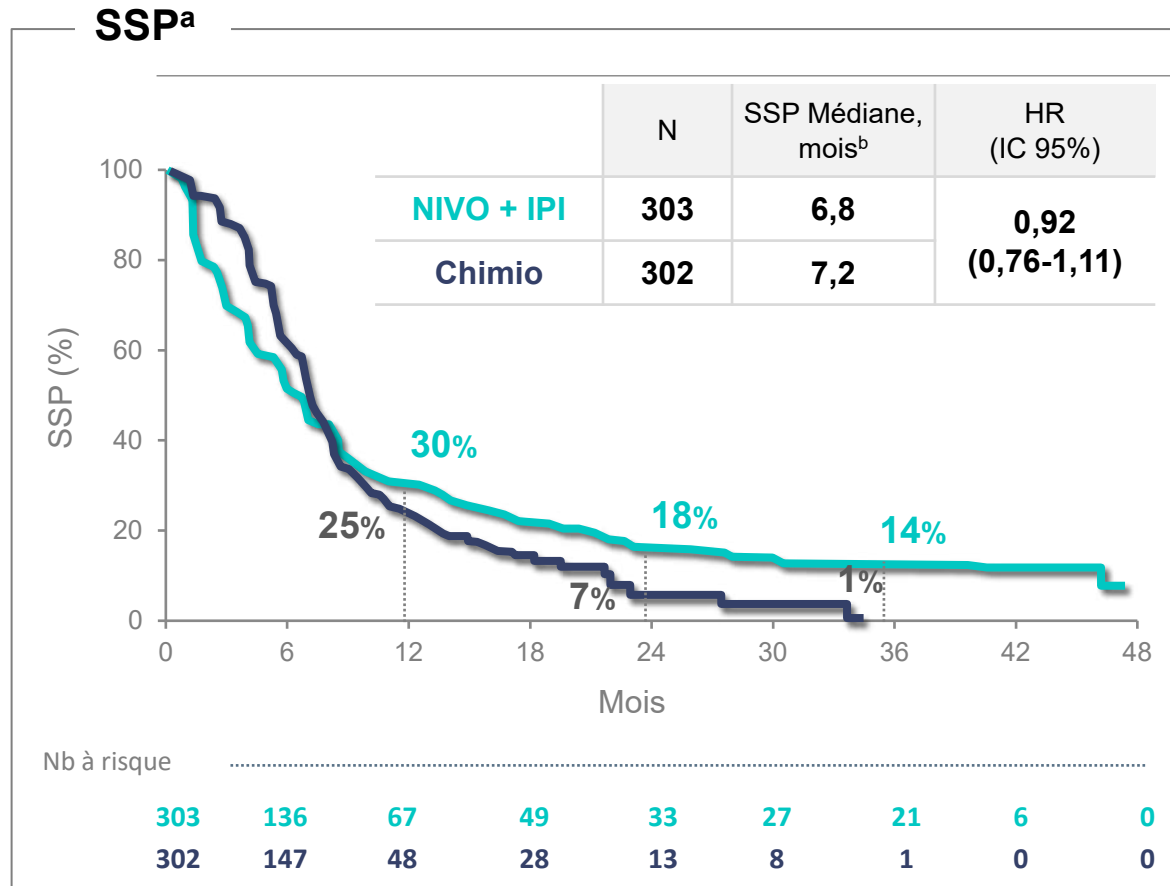
Epithélioïde



Non-Epithélioïde



CheckMate 743: Mise à jour à 3 ans

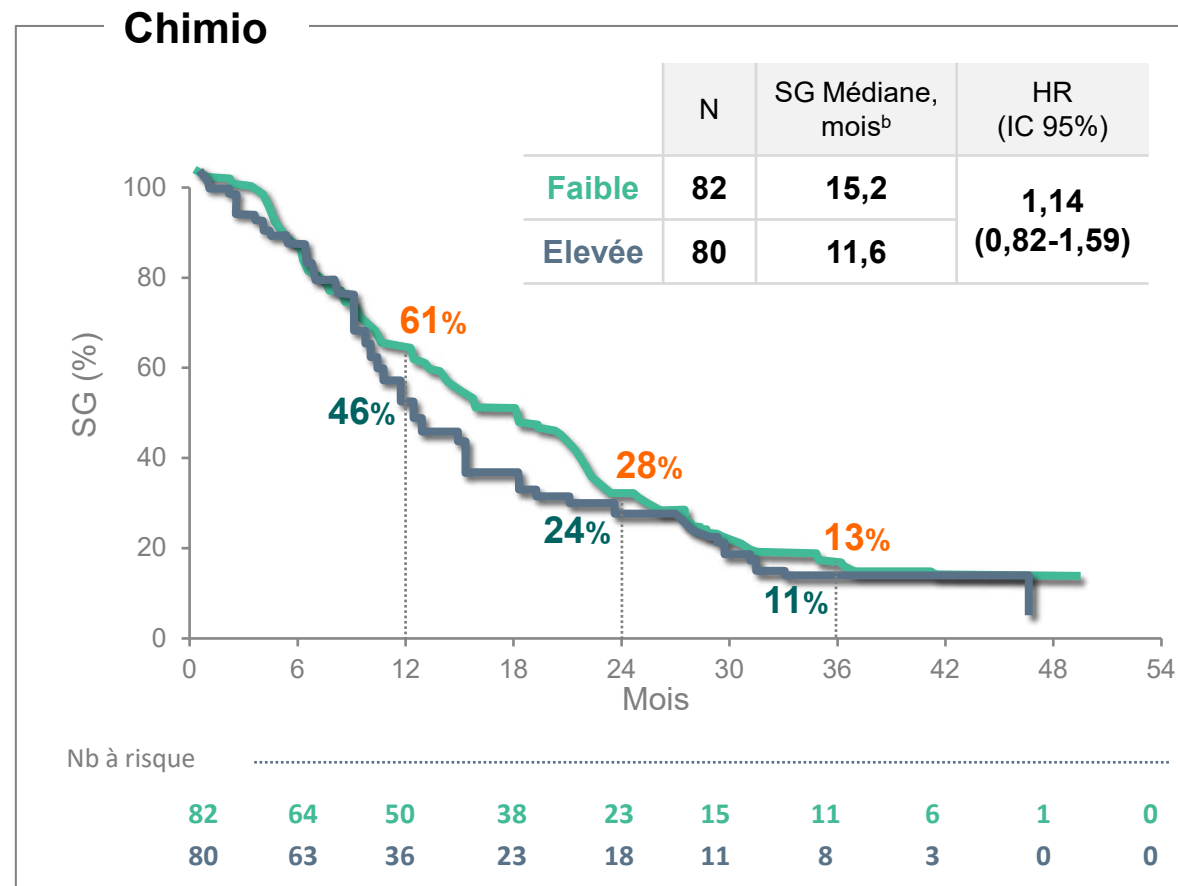
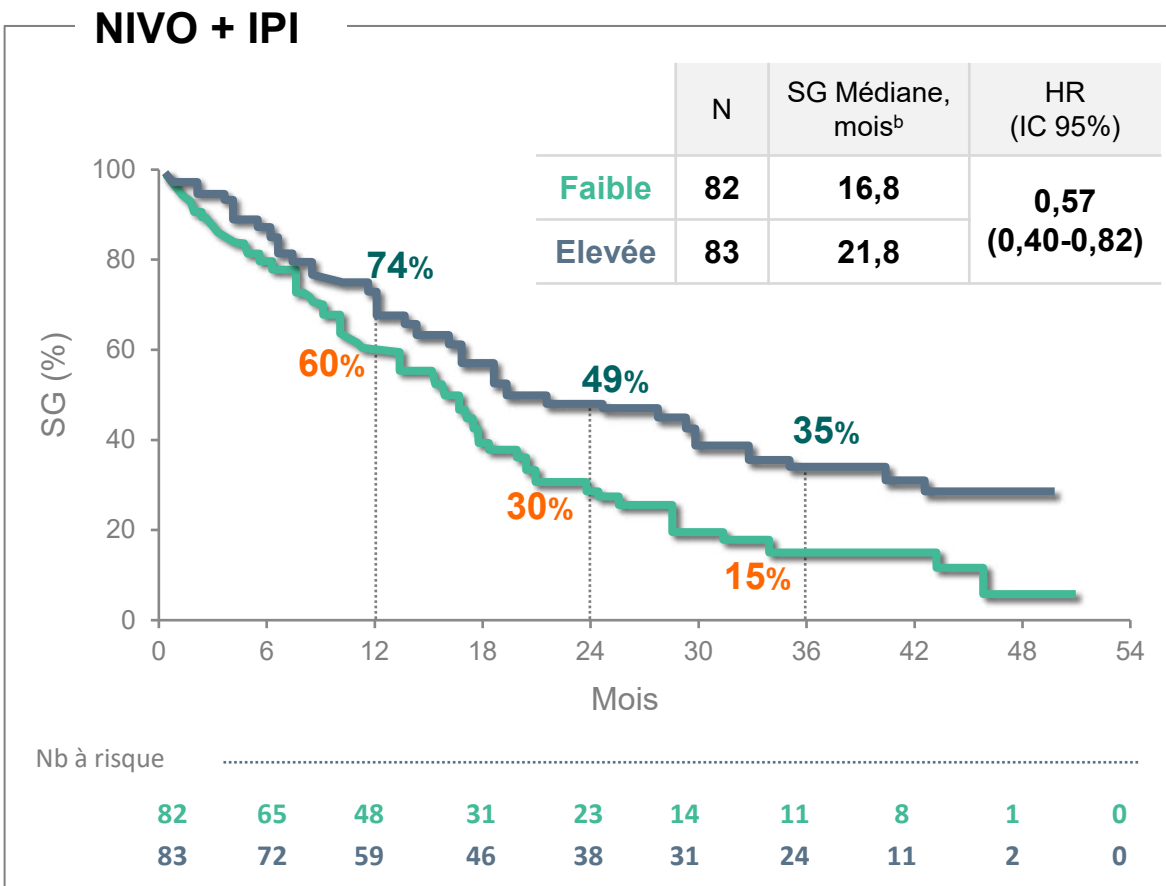


^a Per BICR; ^b IC 95%: 5,6-7,4 (NIVO+IPI) et 6,9-8,0 (chimio); ^c 8 patients (7 avec histologie épithélioïde et 1 non-épithélioïde) traités par NIVO+IPI et 0 patient traité par chimio en réponse complète; ^d DDR calculée chez les patients en réponse (NIVO+IPI: n=120, chimio: n=133); ^e IC 95%: 8,2-16,8 (NIVO+IPI) et 5,6-7,1 (chimio)

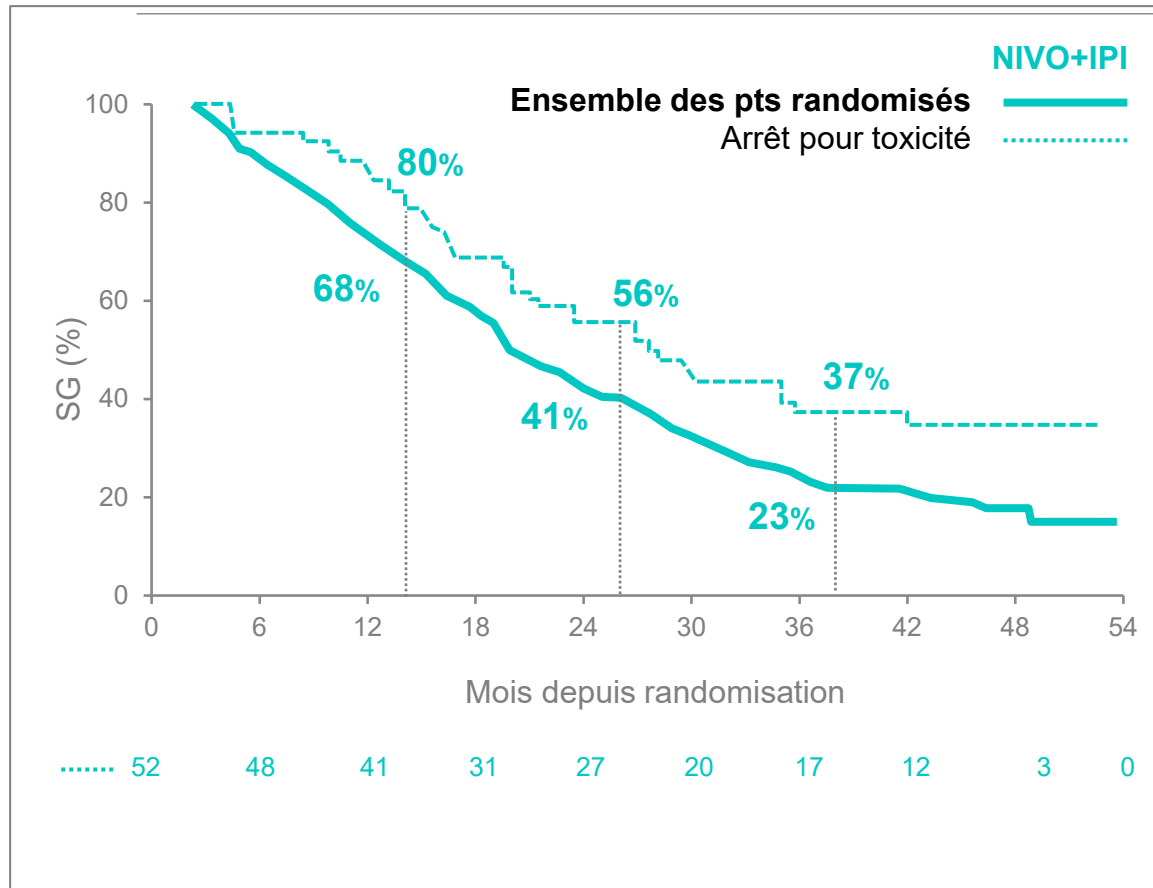
CheckMate 743: Analyse Exploratoire, Survie Globale et Signature Inflammatoire

Suivi minimum : 35,5 mois

Signature inflammatoire via expression transcriptomique de 4 gènes (*CD8A*, *CD274 (PD-L1)*, *STAT-1*, *LAG-3*) en analyse RNAseq



CheckMate 743: Efficacité de NIVO+IPI en cas d'arrêt pour effets indésirables



Patients ayant arrêté NIVO+IPI du fait d'une toxicité en lien avec le traitement

	NIVO + IPI (N=52)
Depuis la randomisation	
• SG médiane (mois)	25,4
• Taux de SG à 3 ans (%)	37
• TRO, n (%)	35 (67)
Après l'arrêt du traitement	
• Durée de réponse médiane (mois)	20,0
• Maintien d'une réponse ≥3 ans (%)	34

Nombre médian de doses (rang): 9 (1-47) pour NIVO et 3 (1-16) pour IPI

Durée médiane de traitement (rang) : 4,3 (0,0-22,5) mois

CONCLUSION : CheckMate 743

- Poursuite du bénéfice en survie du combo NIVO + IPI sans nouveau signal de toxicité
→ place du combo **Nivo/Ipi comme traitement de référence de 1^{ère} ligne du MPM, et ce quelle que soit l'histologie.**
- L'arrêt du combo NIVO + IPI pour toxicité ne semble pas impacter négativement la survie à long terme
- L'identification de biomarqueurs prédictifs demeure une nécessité dans ce contexte



*DELDYCKE Clotilde
PH Oncologie médicale
CHU Poitiers*