

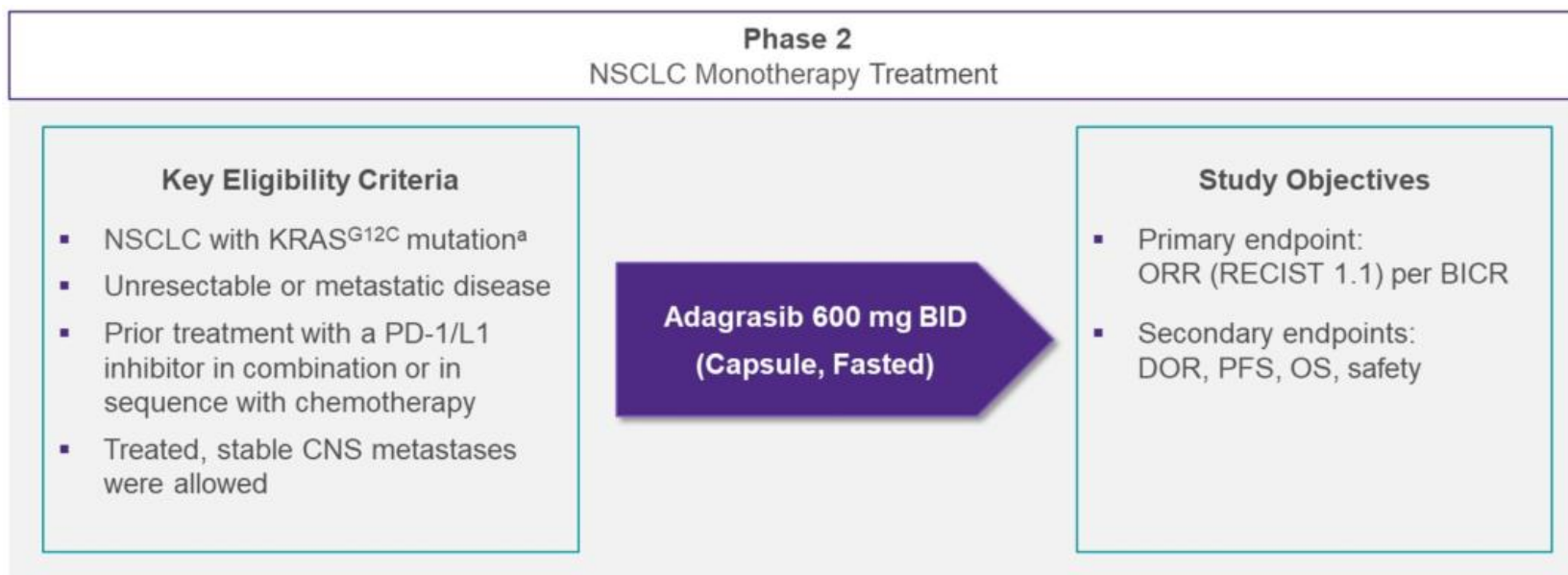
Les « scoops » en oncologie thoracique

Dr Charlotte DOMBLIDES
Oncologue médicale - CHU de Bordeaux

Liens d'intérêts

- Consulting/boards : Amgen, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD, Sanofi, Takeda
- Voyages/congrès : Amgen, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD, Pfizer, Pierre Fabre, Roche

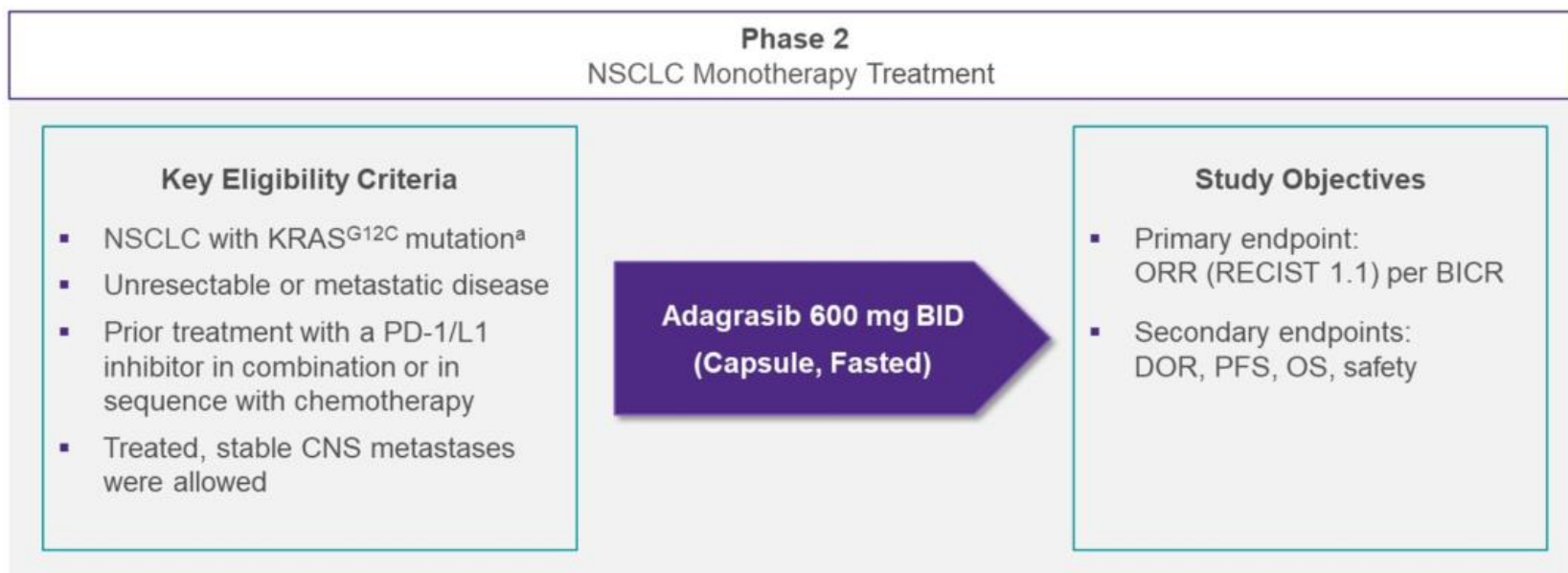
KRYSTAL-1 : adagrasib dans le CBNPC muté KRAS^{G12C}



Here we report data from a registrational Phase 2 cohort evaluating adagrasib 600 mg BID in previously treated patients with NSCLC harboring a KRAS^{G12C} mutation (N=116)

Enrollment period, January 2020 to December 2020

KRYSTAL-1 : adagrasib dans le CBNPC muté KRAS^{G12C}



Here we report data from a registrational Phase 2 cohort evaluating adagrasib 600 mg BID in previously treated patients with NSCLC harboring a KRAS^{G12C} mutation (N=116)

Enrollment period, January 2020 to December 2020

- 84% de PS 1
- 55% en 2^{ème} ligne et plus
- 98% prétraités par chimio/IO
- 21% de métastases cérébrales

KRYSTAL-1 : données d'efficacité

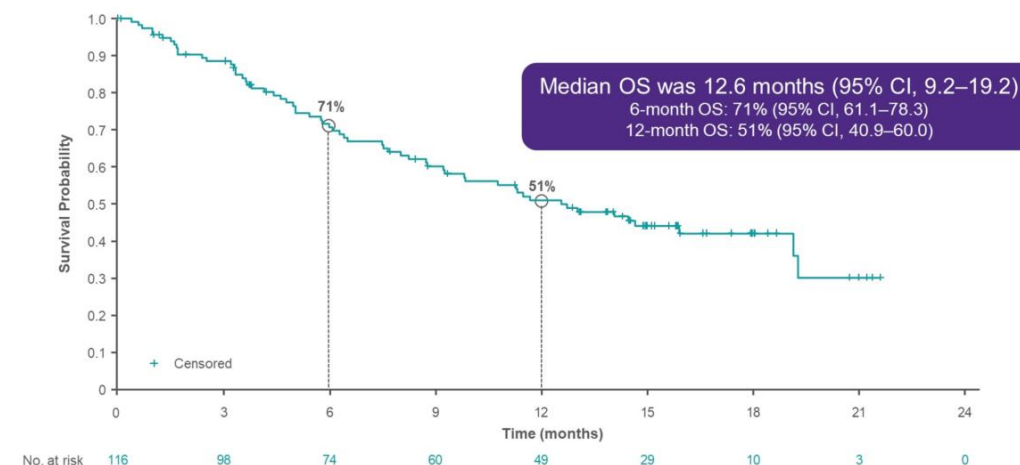
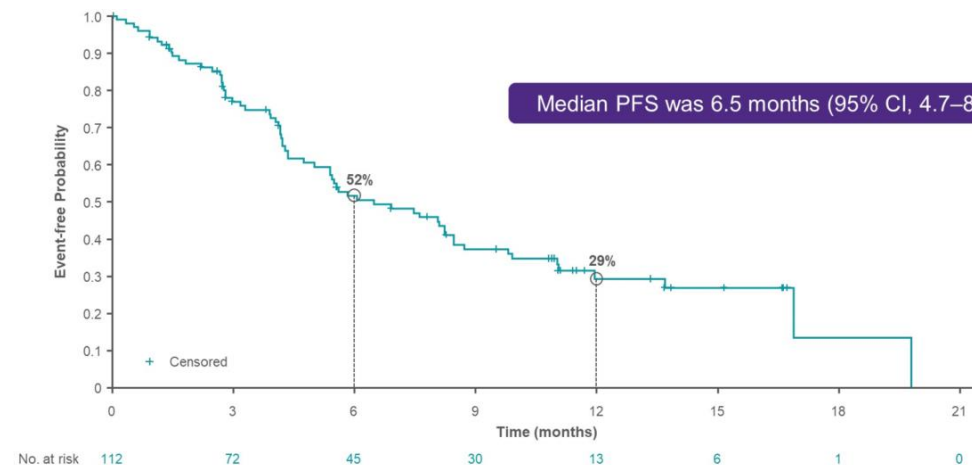
Efficacy Outcome	Adagrasib Monotherapy (n=112) ^a
Objective response rate, n (%)	48 (43%)
Best overall response, n (%)	
Complete response	1 (1%)
Partial response	47 (42%)
Stable disease	41 (37%)
Progressive disease	6 (5%)
Not evaluable	17 (15%)
Disease control rate, n (%)	89 (80%)

- Temps médian de réponse 1,4 mois (0,9-7,2)
- Durée médiane de réponse 8,5 mois (6,2-13,8)
- 33% toujours en réponse
- Suivi médian 15,6 mois

KRYSTAL-1 : données d'efficacité

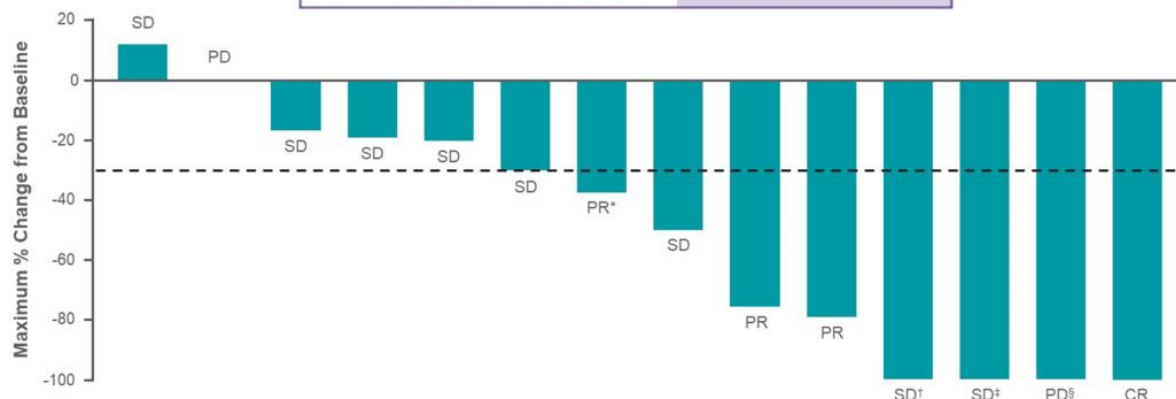
Efficacy Outcome	Adagrasib Monotherapy (n=112) ^a
Objective response rate, n (%)	48 (43%)
Best overall response, n (%)	
Complete response	1 (1%)
Partial response	47 (42%)
Stable disease	41 (37%)
Progressive disease	6 (5%)
Not evaluable	17 (15%)
Disease control rate, n (%)	89 (80%)

- Temps médian de réponse 1,4 mois (0,9-7,2)
- Durée médiane de réponse 8,5 mois (6,2-13,8)
- 33% toujours en réponse
- Suivi médian 15,6 mois



KRYSTAL-1 : efficacité intracrânienne

Efficacy Outcome	Overall (n=19) ^b
Objective response rate, n (%)	6 (32%)
Best overall response, n (%)	
Complete response (CR)	3 (16%)
Partial response (PR)	3 (16%) ^c
Stable disease (SD)	10 (53%)
Progressive disease (PD)	2 (11%)
Not evaluable	1 (5%) ^d
Disease control rate, n (%)	16 (84%)



- ORR intracrânienne 32% (IC95 : 12,6-56,6)
- DCR intracrânienne 84% (IC95 : 60.4-96.6)
- mPFS intracrânienne 4,2 mois (IC95 : 3,8-NA)
- mOS non atteinte
- Corrélation entre les réponses intracrâniennes et extracérébrales (88%)

KRYSTAL-1 : tolérance de l'adagrasib

Adagrasib Monotherapy (N=116) Capsule, Fasted		
TRAEs, n (%)	Any Grade	Grades 3–4
Any TRAEs	113 (97%)	50 (43%)
Most frequent TRAEs^a, n (%)		
Diarrhea	73 (63%)	1 (<1%)
Nausea	72 (62%)	5 (4%)
Vomiting	55 (47%)	1 (<1%)
Fatigue	47 (41%)	5 (4%)
ALT increase	32 (28%)	5 (4%)
Blood creatinine increase	30 (26%)	1 (<1%)
AST increase	29 (25%)	4 (3%)
Decreased appetite	28 (24%)	4 (3%)

- 53% de grades 1 et 2
- 2 décès toxiques (insuffisance cardiaque et hémoptysie)
- Réduction de dose chez 52% des patients
- Pauses pour toxicités chez 61% des patients
- Arrêt de traitement pour 7% des patients

KRYSTAL-1 : en conclusion

- Bonne efficacité de l'adagrasib sur le contrôle de la maladie cérébrale et extracérébrale
- Efficacité similaire au sotorasib, mais tolérance plus difficile ?
- *KEAP1* semble être corrélé à une résistance à l'adagrasib, moins franc pour *STK11*

	Adagrasib	Sotorasib
AE tous grades	97%	70%
AE grades 3/4	43%	21%
Interruption/réduction	50% à 60%	22%
Arrêt de traitement	7%	7.1%

KRYSTAL-1 : en conclusion

- **Bonne efficacité de l'adagrasib** sur le contrôle de la maladie cérébrale et extracérébrale
- Efficacité **similaire au sotorasib**, mais tolérance plus difficile ?
- *KEAP1* semble être corrélé à une **résistance à l'adagrasib**, moins franc pour *STK11*
- *Perspectives*
 - Phase III KRYSTAL-12 : adagrasib versus docétaxel ?
 - Quelle place par rapport au sotorasib ?
 - Quelle place dès la première ligne ?
 - Quels mécanismes de résistance et comment les cibler ?
 - Quelle stratégie en cas de comutation *KEAP1*, *STK11* ou autre ?

	Adagrasib	Sotorasib
AE tous grades	97%	70%
AE grades 3/4	43%	21%
Interruption/réduction	50% à 60%	22%
Arrêt de traitement	7%	7.1%

CHRYSLIS-2 : actualisation des données

Dose Expansion Cohorts

RP2CD: Lazertinib 240 mg PO +
Amivantamab 1050 mg (1400 mg for ≥80 kg) IV

Cohort A: EGFR ex19del or L858R
Post-osimertinib and platinum-based chemotherapy (n=162)

Cohort B: EGFR ex20ins
Post-standard of care and platinum-based chemotherapy

Cohort C: Uncommon EGFR mutations
Treatment naïve or post-1st or 2nd generation EGFR TKI

Cohort D: EGFR ex19del or L858R
Post-osimertinib, chemotherapy naïve, biomarker validation

Endpoints

- Overall response rate (primary)
- Duration of response
- Clinical benefit rate^a
- Progression-free survival
- Overall survival
- Adverse events

CHRYSLIS-2 : actualisation des données

Dose Expansion Cohorts

RP2CD: Lazertinib 240 mg PO +
Amivantamab 1050 mg (1400 mg for ≥80 kg) IV

Cohort A: EGFR ex19del or L858R
Post-osimertinib and platinum-based chemotherapy (n=162)

Cohort B: EGFR ex20ins
Post-standard of care and platinum-based chemotherapy

Cohort C: Uncommon EGFR mutations
Treatment naïve or post-1st or 2nd generation EGFR TKI

Cohort D: EGFR ex19del or L858R
Post-osimertinib, chemotherapy naïve, biomarker validation

Endpoints

- Overall response rate (primary)
- Duration of response
- Clinical benefit rate^a
- Progression-free survival
- Overall survival
- Adverse events

Characteristic, n (%)	n=162	Characteristic, n (%)	n=162
Median age, years (range)	61.5 (31–83)	Smoking history	
Male / female	57 (35) / 105 (65)	Non-smoker	111 (69)
Race		Smoker	49 (30)
White	42 (26)	Unknown	2 (1)
Asian	99 (61)	Median number of prior therapy lines (range)	3 (2–14)
Black	1 (0.6)	2–3	117 (72)
Not reported	20 (12)	≥4	45 (28)
ECOG PS 0 / 1	49 (30) / 113 (70)	Prior therapy regimens	
Brain metastases at baseline ^a	66 (41)	Frontline osimertinib → platinum-based chemo	39 (23)
Untreated	30 (19)	1 st /2 nd -gen EGFR TKI → osimertinib → platinum-based chemo	67 (42)
Treated	36 (22)	Heavily pretreated or out of sequence	56 (35)

CHRYSLIS-2 : données d'efficacité

BICR-assessed Response	n=162
ORR	33% (95% CI, 26–41)
Median DOR	9.6 mo (95% CI, 7.0–NE)
Best response, n (%)	
Complete response	2 (1)
Partial response	52 (32)
Unconfirmed partial response	1 (0.6)
Stable disease	69 (43)
Progressive disease	28 (17)
NE	10 (6)
Clinical benefit rate ^a	57% (95% CI, 49–65)

Investigator-assessed ORR=28% (95% CI, 22–36)
Investigator-assessed median DOR=8.4 mo (95% CI, 5.6–NE)

Median follow-up=10.0 mo (range, 0.3–20.2)
Median progression free survival=5.1 mo (95% CI, 4.2–6.9)
Median overall survival=14.8 mo (95% CI, 12.1–NE)

CHRYSLIS-2 : données d'efficacité

BICR-assessed Response	n=162
ORR	33% (95% CI, 26–41)
Median DOR	9.6 mo (95% CI, 7.0–NE)
Best response, n (%)	
Complete response	2 (1)
Partial response	52 (32)
Unconfirmed partial response	1 (0.6)
Stable disease	69 (43)
Progressive disease	28 (17)
NE	10 (6)
Clinical benefit rate ^a	57% (95% CI, 49–65)

Investigator-assessed ORR=28% (95% CI, 22–36)
Investigator-assessed median DOR=8.4 mo (95% CI, 5.6–NE)

Median follow-up=10.0 mo (range, 0.3–20.2)
Median progression free survival=5.1 mo (95% CI, 4.2–6.9)
Median overall survival=14.8 mo (95% CI, 12.1–NE)

Séquences	BICR ORR	Inv ORR
<i>Osimertinib > chimio (19%)</i>	21%	26%
<i>1G/2G EGFR-TKI > osimertinib > chimio (42%)</i>	36%	30%
<i>Lourdement prétraités (35%)</i>	39%	29%

CHRYSLIS-2 : données d'efficacité

BICR-assessed Response	n=162
ORR	33% (95% CI, 26–41)
Median DOR	9.6 mo (95% CI, 7.0–NE)
Best response, n (%)	
Complete response	2 (1)
Partial response	52 (32)
Unconfirmed partial response	1 (0.6)
Stable disease	69 (43)
Progressive disease	28 (17)
NE	10 (6)
Clinical benefit rate ^a	57% (95% CI, 49–65)

Investigator-assessed ORR=28% (95% CI, 22–36)
Investigator-assessed median DOR=8.4 mo (95% CI, 5.6–NE)

Median follow-up=10.0 mo (range, 0.3–20.2)
Median progression free survival=5.1 mo (95% CI, 4.2–6.9)
Median overall survival=14.8 mo (95% CI, 12.1–NE)

Séquences	BICR ORR	Inv ORR
<i>Osimertinib > chimio (19%)</i>	21%	26%
<i>1G/2G EGFR-TKI > osimertinib > chimio (42%)</i>	36%	30%
<i>Lourdement prétraités (35%)</i>	39%	29%

- 56% toujours sous traitement
- 60% en réponse ≥ 6 mois
- Temps médian avant réponse 6,4 semaines
- ORR IC 26% et DCR IC 100% (n=27)

CHRYSLIS-2 : données de tolérance

TEAEs (≥15%) by Preferred Term, n (%)	n=162	
	All grade	Grade ≥3
EGFR-related		
Rash	71 (44)	4 (2)
Dermatitis acneiform	55 (34)	8 (5) ←
Paronychia	84 (52)	6 (4)
Stomatitis	63 (39)	2 (1)
Diarrhea	36 (22)	1 (1)
Pruritus	30 (19)	1 (1)
MET-related		
Hypoalbuminemia	70 (43)	11 (7) ←
Peripheral edema	43 (27)	2 (1)
Other		
Infusion related reaction	108 (67)	13 (8) ←
Increased ALT	46 (28)	5 (3)
Nausea	40 (25)	3 (2)
Decreased appetite	39 (24)	1 (1)
Constipation	38 (23)	0
Asthenia	37 (23)	7 (4)
Dry skin	37 (23)	0
Vomiting	36 (22)	1 (1)
Increased AST	35 (22)	3 (2)
Dyspnea	33 (20)	13 (8) ←
Thrombocytopenia	33 (20)	2 (1)
Fatigue	32 (20)	4 (2)
Headache	29 (18)	2 (1)
Anemia	27 (17)	4 (2)
Hypocalcemia	26 (16)	1 (1)

- 35% d'interruptions de traitement
- 9% de réductions de dose
- 7% d'arrêts de traitement
- 7% de pneumopathie dont 4% de grade ≥ 3

CHRYSLIS-2 : en conclusion

- **Efficacité cérébrale et extracérébrale durable** en situation de rechute après osimertinib et chimiothérapie → option intéressante avec rechallenge du TKI
- Données d'efficacité similaires à celles chez les patients prétraités par osimertinib n'ayant pas reçu de chimiothérapie

CHRYSLIS-2 : en conclusion

- **Efficacité cérébrale et extracérébrale durable** en situation de rechute après osimertinib et chimiothérapie → option intéressante avec rechallenge du TKI
- Données d'efficacité similaires à celles chez les patients prétraités par osimertinib n'ayant pas reçu de chimiothérapie
- *Perspectives*
 - *Quels mécanismes de résistance et comment les cibler ?*
 - *Quelle place en 2^{ème} ligne en association avec la chimiothérapie et quelle tolérance ? → essai MARIPOSA-2*
 - *Quelle place en première ligne ? → essai MARIPOSA (versus osimertinib)*
 - *Intérêt d'une rebiopsie +++ pour sélectionner les patients avec anomalies acquise de MET*

CLN-081 dans les insertions exon 20 de l'*EGFR*

- CBNPC avec insertion exon 20 de l'*EGFR*
- Patients prétraités +++
- Possibilité d'inclure des patients avec lésions cérébrales stables depuis 4 semaines
- Phase 1 d'escalade de dose puis phases 1/2a d'expansion
- CLN-081 100 mg matin et soir jusqu'à progression ou toxicité

- **Data cut-off 9 May 2022**
- 73 patients enrolled across doses ranging from 30 to 150 mg BID
- Enrollment at 150 mg BID stopped after 11 patients based on toxicity

N (%)	N = 73
Treatment Ongoing	24 (33%)
Discontinued	49 (67%)
Progressive Disease	30 (61%)
Adverse Event	12 (25%)
Withdrawal of Consent	3 (6%)
Other	4 (8%)

CLN-081 : caractéristiques de la population

CHARACTERISTIC	ALL PATIENTS (N=73)
Median age (range)	64 (36-82)
Female	41 (56%)
ECOG PS (0, 1)	22 (30%), 51(70%)
Number of prior systemic anticancer regimens ¹	
1 (%)	22 (30%)
2 (%)	32 (44%)
≥3 (%)	16 (22%)
Median (range)	2 (1-9)
Prior EGFR TKI (non-Ex20)	26 (36%)
Prior afatinib or gefitinib	13 (18%)
Prior osimertinib	13 (18%)
Prior poziotinib and/or mobocertinib (%)	3 (4%)
Prior immunotherapy (%)	40 (55%)
History of CNS involvement (%)	28 (38%)

- Patients lourdement prétraités
- Déjà traités par TKI pour 1/3 d'entre-eux
- 1/2 traités par immunothérapie
- Plus d'un tiers avec métastases cérébrales

¹Three patients with no prior therapy (declined chemotherapy)

CLN-081 : données de tolérance

Dose BID	≤65 mg (N = 23)		100 mg (N = 39)		150 mg (N = 11)		Overall (N = 73)	
AE Term, n (%)	All grade ¹	Grade ≥ 3	All grade	Grade ≥ 3	All grade	Grade ≥ 3	All grade	Grade ≥ 3
Rash	19 (83)	0	32 (82)	0	7 (64)	1 (9)	58 (80)	1 (1)
Paronychia	6 (26)	0	12 (31)	0	5 (45)	0	23 (32)	0
Diarrhea	4 (17)	0	14 (36)	0	4 (36)	2 (18)	22 (30)	2 (3)
Fatigue	5 (22)	0	8 (21)	0	2 (18)	0	15 (21)	0
Anemia	7 (30)	4 (17)	5 (13)	1 (3)	2 (18)	2 (18)	14 (19)	7 (10)
Dry skin	6 (26)	0	7 (18)	0	0	0	13 (18)	0
Nausea	5 (22)	0	4 (10)	0	3 (27)	0	12 (16)	0
Stomatitis	2 (9)	0	5 (13)	0	3 (27)	1 (9)	10 (14)	1 (1)
Alopecia	3 (13)	0	6 (15)	0	0	0	9 (12)	0
Dry eye	1 (4)	0	7 (18)	0	1 (9)	0	9 (12)	0
AST increased	3 (13)	1 (4)	3 (8)	1 (3)	2 (18)	1 (9)	8 (11)	3 (4)
Decreased appetite	4 (17)	0	4 (10)	0	0	0	8 (11)	0
Dose Interruptions	5 (22)		13 (33)		6 (55)		24 (33)	
Dose Reductions	2 (9)		5 (13)		3 (27)		10 (14)	
Dose Discontinuations	2 (9)		2 (5)		2 (18)		6 (8)	

CLN-081 : données d'efficacité

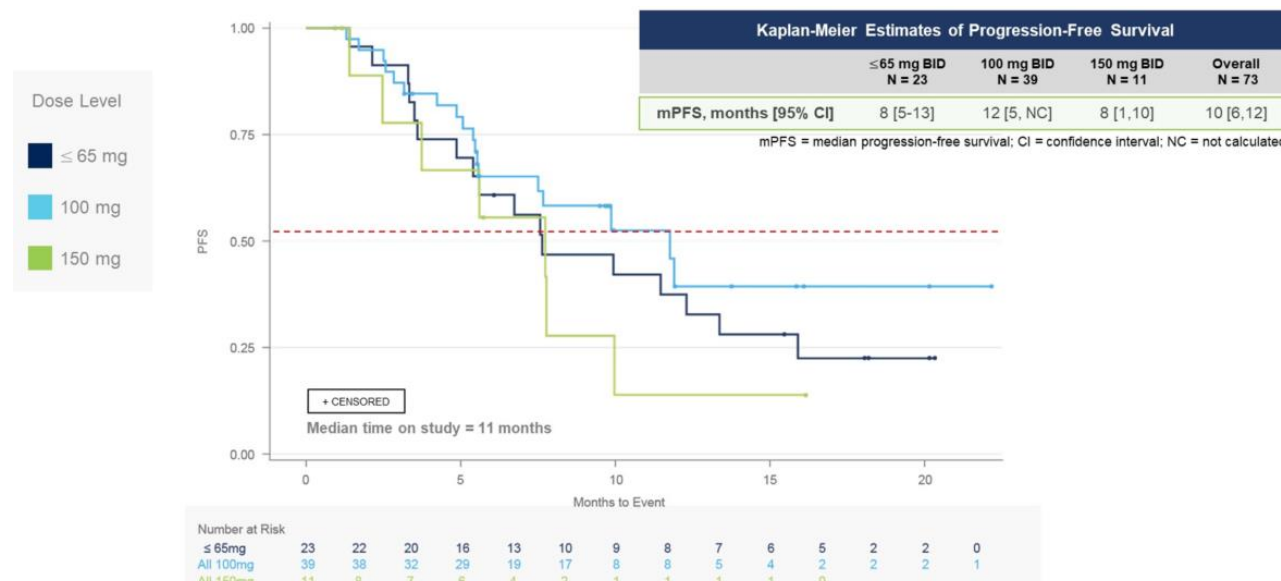
N (%)	≤65 mg BID N = 23	100 mg BID N = 39	150 mg BID N = 11	Overall N = 73
¹ Confirmed PR, n (%)	8 (35%)	16 (41%)	4 (36.4%)	28 (38.4%)
SD	14 (60.9%)	22 (56.4%)	6 (54.5%)	42 (57.5%)
PD	1 (4.3%)	1 (2.6%)	1 (9.1%)	3 (4.1%)
mDOR, months [95% CI]	>19 [5, NC]	>21 [8, NC]	7 [4, NC]	10 [6,NC]

- Durée médiane de réponse 21 mois
- Délai médian avant réponse 1,5 mois

CLN-081 : données d'efficacité

N (%)	≤65 mg BID N = 23	100 mg BID N = 39	150 mg BID N = 11	Overall N = 73
¹ Confirmed PR, n (%)	8 (35%)	16 (41%)	4 (36.4%)	28 (38.4%)
SD	14 (60.9%)	22 (56.4%)	6 (54.5%)	42 (57.5%)
PD	1 (4.3%)	1 (2.6%)	1 (9.1%)	3 (4.1%)
mDOR, months [95% CI]	>19 [5, NC]	>21 [8, NC]	7 [4, NC]	10 [6, NC]

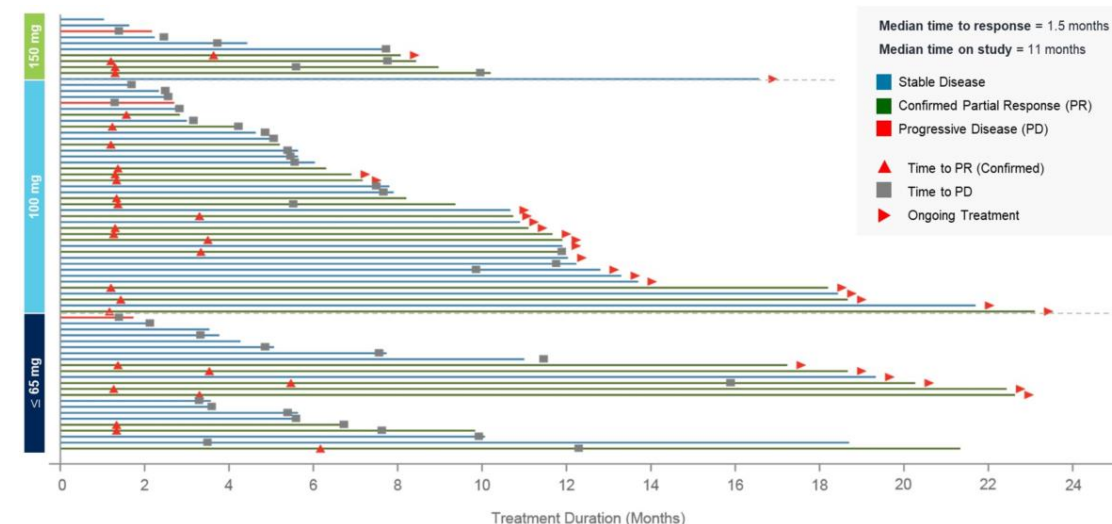
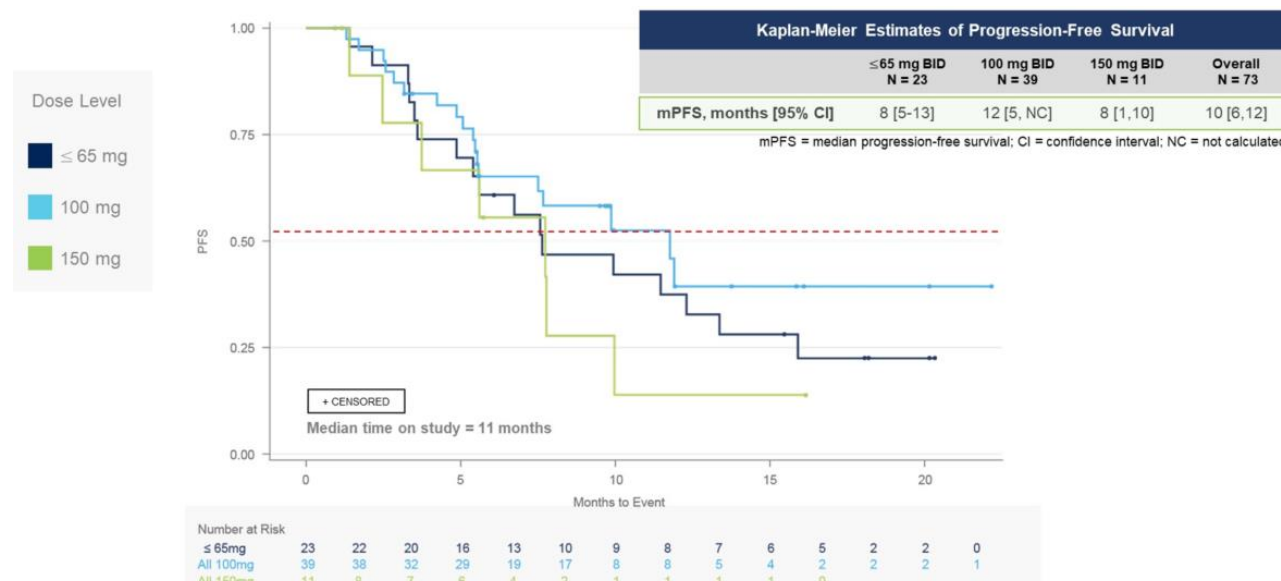
- Durée médiane de réponse 21 mois
- Délai médian avant réponse 1,5 mois



CLN-081 : données d'efficacité

N (%)	≤65 mg BID N = 23	100 mg BID N = 39	150 mg BID N = 11	Overall N = 73
¹ Confirmed PR, n (%)	8 (35%)	16 (41%)	4 (36.4%)	28 (38.4%)
SD	14 (60.9%)	22 (56.4%)	6 (54.5%)	42 (57.5%)
PD	1 (4.3%)	1 (2.6%)	1 (9.1%)	3 (4.1%)
mDOR, months [95% CI]	>19 [5, NC]	>21 [8, NC]	7 [4, NC]	10 [6, NC]

- Durée médiane de réponse 21 mois
- Délai médian avant réponse 1,5 mois

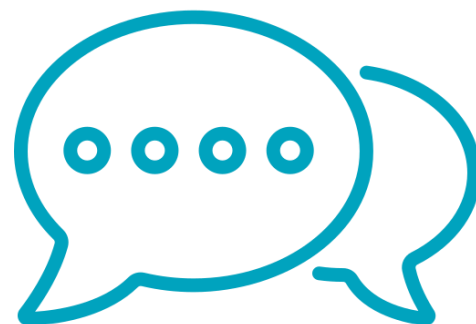


CLN-081 dans les insertions exon 20 de l'*EGFR*

- Efficacité intéressante sur la maladie extracérébrale, mais pas d'évaluation de l'efficacité cérébrale (3 patients)
- Profil d'efficacité et de toxicité plus favorable que le mobocertinib ou le poziotinib (molécule plus sélective)

	Poziotinib	Mobocertinib	CLN-081
<i>ORR</i>	19.3%	28%	41%
<i>mPFS</i>	5.5 mois	7.3 mois	12 mois
<i>AE grades ≥ 3</i>	57%	47%	6%
<i>↓ dose</i>	60%	25%	13%
<i>Arrêt</i>	3%	17%	5%

- Molécule déjà approuvée par la FDA sur la base de cette étude de phase 1/2a → nécessité d'études de plus grande ampleur



Merci de votre attention

Place aux questions !