RECHERCHE CLINIQUE et CANCER BRONCHIQUE 2000-2020 « Les Changements »

Dr Pascal THOMAS / CHICAS Gap

Toulon Février 2020

" CLINICAL PRACTICE GUIDELINES for the TREATMENT of UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. "
Journal of Clinical Oncology 1997 ; 15 : 2996-3018.

GUIDELINES 1997

Dans les stades IV, la chimiothérapie prolonge la survie est plus indiquée chez les patients avec un bon PS (ECOG/Zubrod 0,1, voire 2).

La chimiothérapie donnée aux patients avec un CBNPC doit contenir du cisplatine.

Aucun argument ne confirme ou ne réfute qu'une chimiothérapie de seconde ligne améliore la survie chez les patients présentant un CBNPC avancé, non répondeur ou en progression. Un traitement de seconde ligne peut être indiqué chez les patients avec un bon PS pour qui un traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique n'est pas disponible ou désiré, ou pour les patients qui ont répondu à une chimiothérapie initiale puis qui présentent un long délais sans traitement avant rechute.

" CLINICAL PRACTICE GUIDELINES for the TREATMENT of UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. "
Journal of Clinical Oncology 1997 ; 15 : 2996-3018.

GUIDELINES 1997

La nature histologique de CBNPC n'est pas un facteur pronostic important chez les patients avec une maladie avancée, non résécable. L'utilisation de nouveau et possible facteurs pronostics comme les mutations de RAS ou de p53 est en cours d'étude, et ne doit pas influencer la décision thérapeutique

Un traitement initial avec une drogue ou une association dans le cadre d'un <u>essai thérapeutique</u> est indiqué pour des patients sélectionnés avec un CBNPC de stade IV, à condition que ces patients reçoivent une chimiothérapie efficace si ils n'ont pas répondu après 2 cures de traitement.

2001

Cancer Bronchique
La lettre du Cancérologue
D.Moro Juin 2001

- **Quel doublet de chimiothérapie ? / Fin des triplets**

CDDP Gemcitabine ou CDDP Paclitaxel ou CDDP Docétaxel ou Carboplatine Paclitaxel

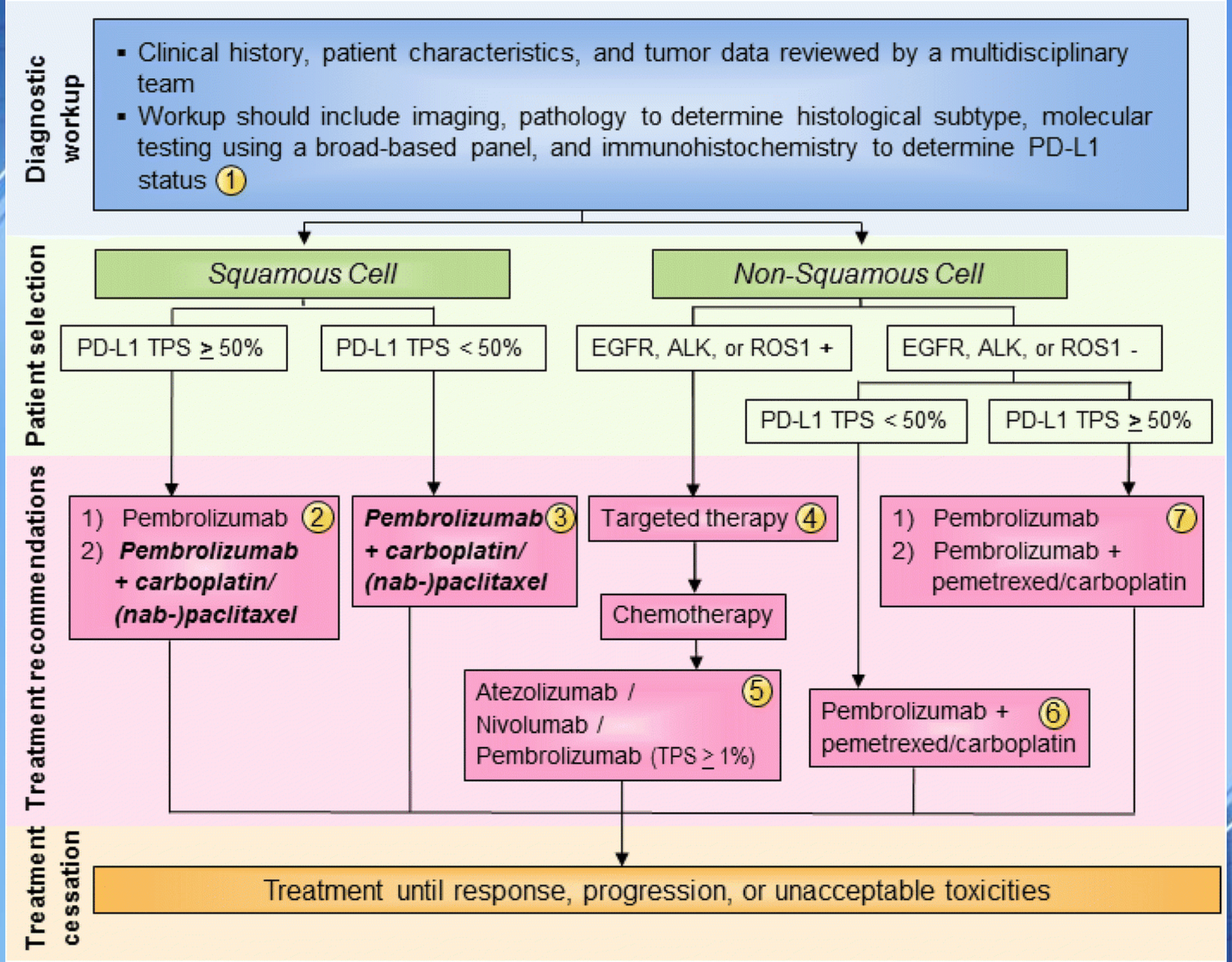
- **Les sujets âgés**

Gridelli : Vinorelbine vs Gemcitabine vs Vinorelbine+gemcitabine

- **Stades III : La RTCT concomitante est meilleure que le schéma séquentiel**

- **Les nouvelles approches : les traitements moléculaire ciblés**
  - **Her2**
  - **les Metalloproétinases**
  - **EGFR : OSI 774 / ZD1839 , *futurs Erlotinib et Géfitinib***

Actuellement: Le cancer Bronchique NPC en 2020


Diagnostic workup
Clinical history, patient characteristics, and tumor data reviewed by a multidisciplinary team
Workup should include imaging, pathology to determine histological subtype, molecular testing using a broad-based panel, and immunohistochemistry to determine PD-L1 status 1
Patient selection
Squamous Cell
Non-Squamous Cell
PD-L1 TPS ≥ 50%
PD-L1 TPS < 50%
EGFR, ALK, or ROS1 +
EGFR, ALK, or ROS1 -
PD-L1 TPS < 50%
PD-L1 TPS ≥ 50%
Treatment recommendations
1) Pembrolizumab 2
2) Pembrolizumab + carboplatin/ (nab-)paclitaxel
Pembrolizumab 3 + carboplatin/ (nab-)paclitaxel
Targeted therapy 4
Chemotherapy
Atezolizumab / Nivolumab / Pembrolizumab (TPS ≥ 1%) 5
Pembrolizumab + pemetrexed/carboplatin 6
1) Pembrolizumab 7
2) Pembrolizumab + pemetrexed/carboplatin
Treatment cessation
Treatment until response, progression, or unacceptable toxicities

La « fracture » Adenocarcinome

Phase III study comparing cisplatine plus gemcitabine with cisplatine plus pemetrexed in chemotherapy – Naive patients with advanced NSCLC. Scagliotti & al. JCO 2008

1725 patients PS ECOG 0/1

Juillet 2004 à Décembre 2005 : 17M0

169 centres pour 26 pays (moy 10pts/centre)

CDDP Pemetrexed 862 patients	CDDP Gemzar 863patients

Survie Mois	10,3	10,3
847 Adénocarcinome	12,6*	10,9
473 C.épidermoïdes	9,4	10,8*
153 C. Grandes Cellules.	10,4*	6,7

La maintenance

Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for NSCLC: a randomised, double blind, phase 3 study. Ciuleanu & al. Lancet 2009

663 patients PS ECOG 0/1

Contrôlés après 4 cycles avec sels Platine

Juillet 2004 à Décembre 2005 : 17M0

83 centres pour 20 pays (moy 8 pts/centre)

Randomisation 2:1

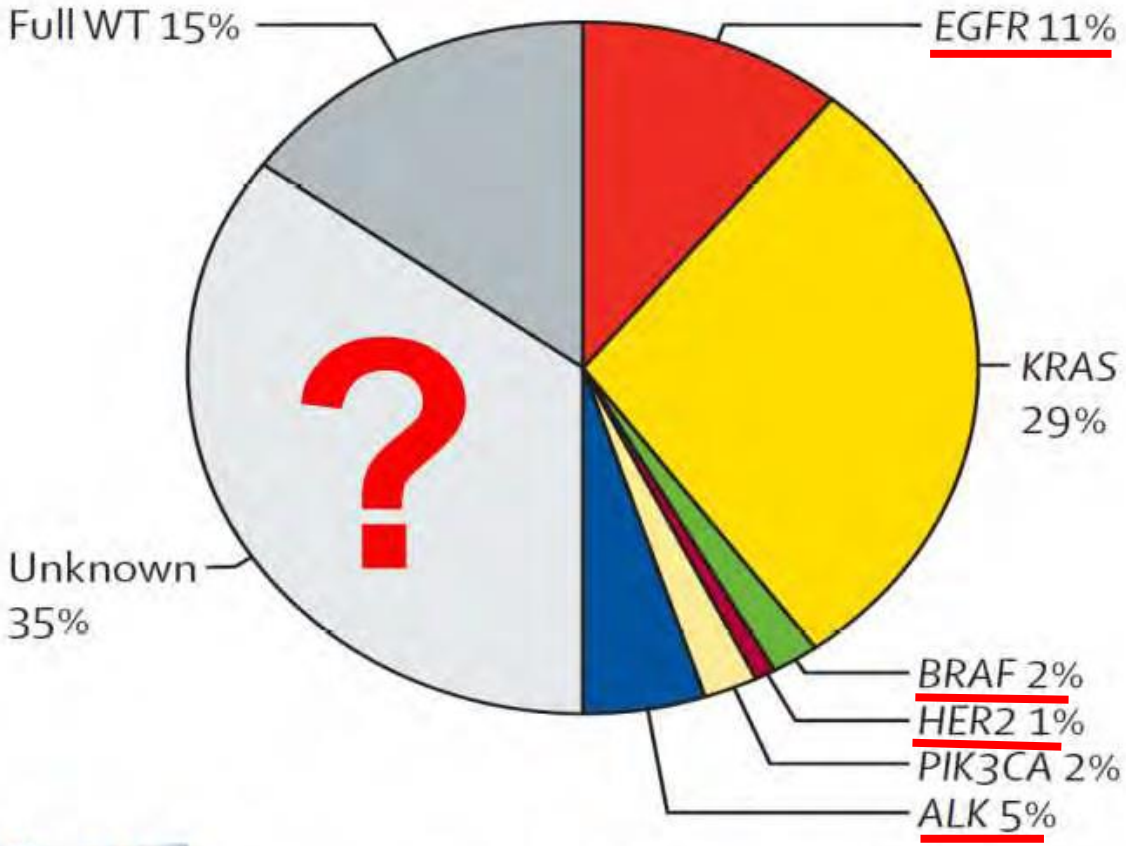
Switch Maintenance

Pemetrexed + BSC 441 patients	Placebo + BSC 222 patients

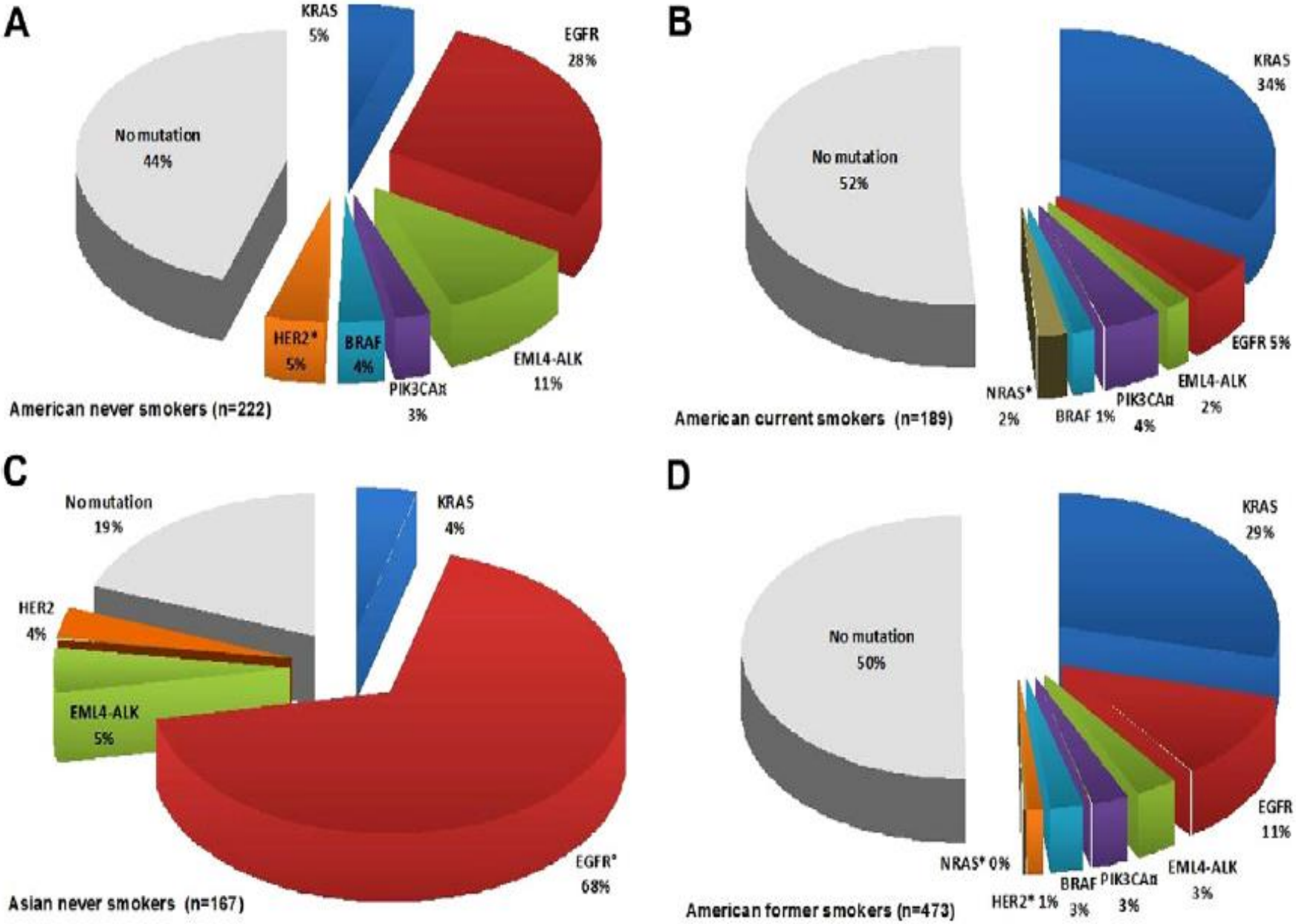
PFS (Mo)	4,3*	2,6
OS (Mo)	13,4*	10,6

Traitements de 1ère ligne sans Pemetrexed :
CDDP Gem 35% / Cb Pac 30% / Cb Gem 24% / CDDP Pac 8% / Cb Dctx 5% / CDDP Dctx 2%

France (Biomarkers France)



Barlesi et al, Biomarkers France, Lancet 2016 (in press)


A
KRAS 5%
EGFR 28%
No mutation 44%
HER2* 5%
BRAF 4%
PIK3CAα 3%
EML4-ALK 11%
American never smokers (n=222)
B
KRAS 34%
No mutation 52%
EGFR 5%
NRAS* 2%
BRAF 1%
PIK3CAα 4%
EML4-ALK 2%
American current smokers (n=189)
C
No mutation 19%
KRAS 4%
HER2 4%
EML4-ALK 5%
EGFR* 68%
Asian never smokers (n=167)
D
KRAS 29%
No mutation 50%
EGFR 11%
NRAS* 0%
HER2* 1%
BRAF 3%
PIK3CAα 3%
EML4-ALK 3%
American former smokers (n=473)

Osimertinib in untreated; EGFR-mutated advanced NSCLC
Soria & al, NEJM 2018

Overall Survival with Osimertinib in untreated; EGFR-mutated advanced NSCLC
Ramalingam & al, NEJM 2019

994 patients PS 0/1
EGFR Del 19 ou L858 (local)
132 centres dans 29 pays
15 mois

556 pts
347 asiatiques / 209 non Asiatique

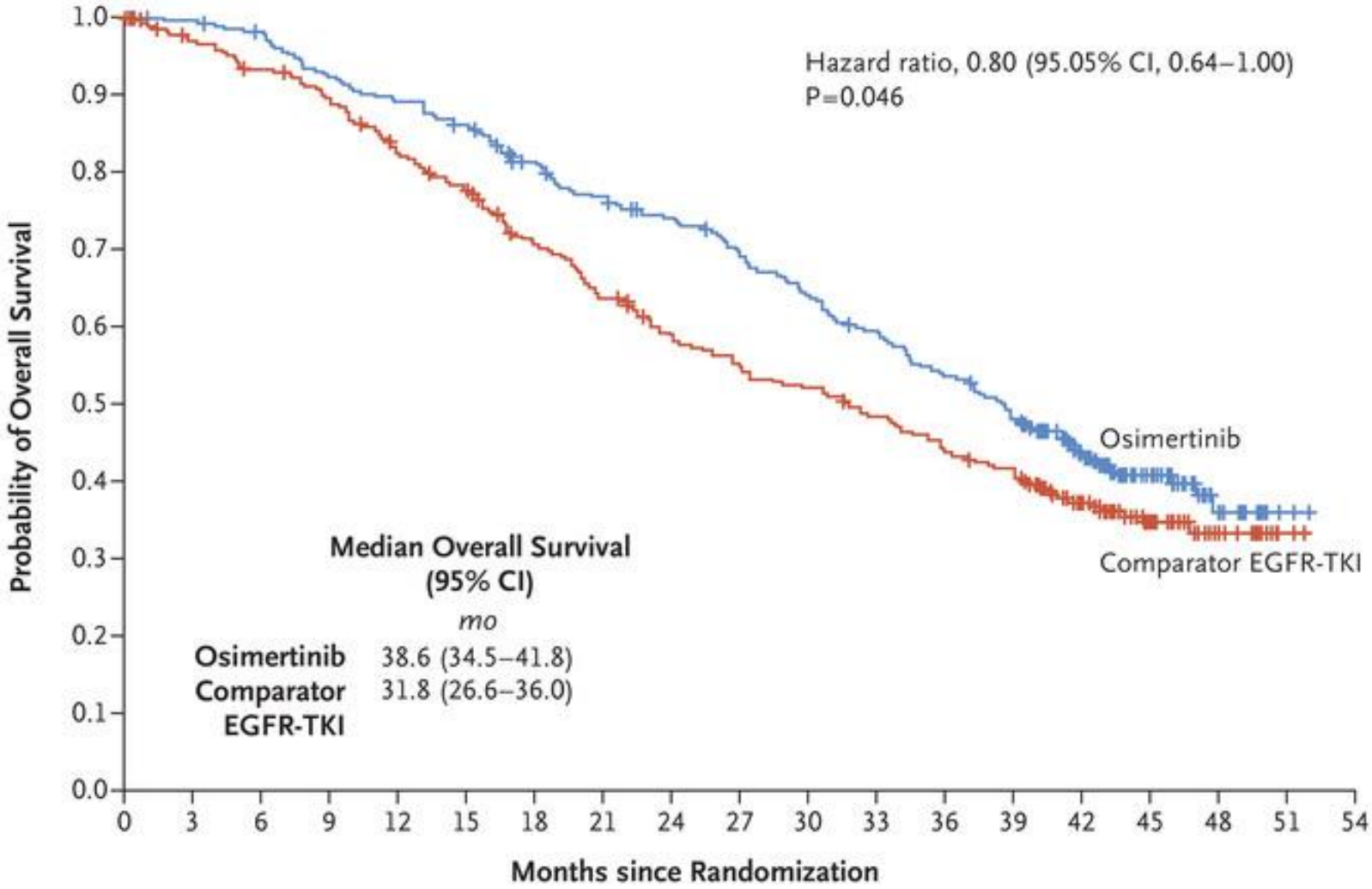
279 patients
Osimertinib

227 patients
Erlotinib ou
Gefitinib
Puis Osimertinib

NB : pas d'origine ethnique en France

PFS	18,9* Mo	10,2 Mo
OS	38,6* Mo	31,8 Mo
Durée Réponse	17,2* Mo	8,5 Mo
Survie 3 ans	28%	9%

Overall Survival with Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced NSCLC
Ramalingam & al. NEJM 2019



No. at Risk

Osimertinib	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
Comparator EGFR-TKI	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PDL-1 Positive NSCLC Keynote 024. Reck &al. NEJM 2016

1934 patients PS 0/1
Négatifs EGFR / ALK
142 centres pour 16 pays

1729 évaluations centralisées PDL-1
1653 résultats

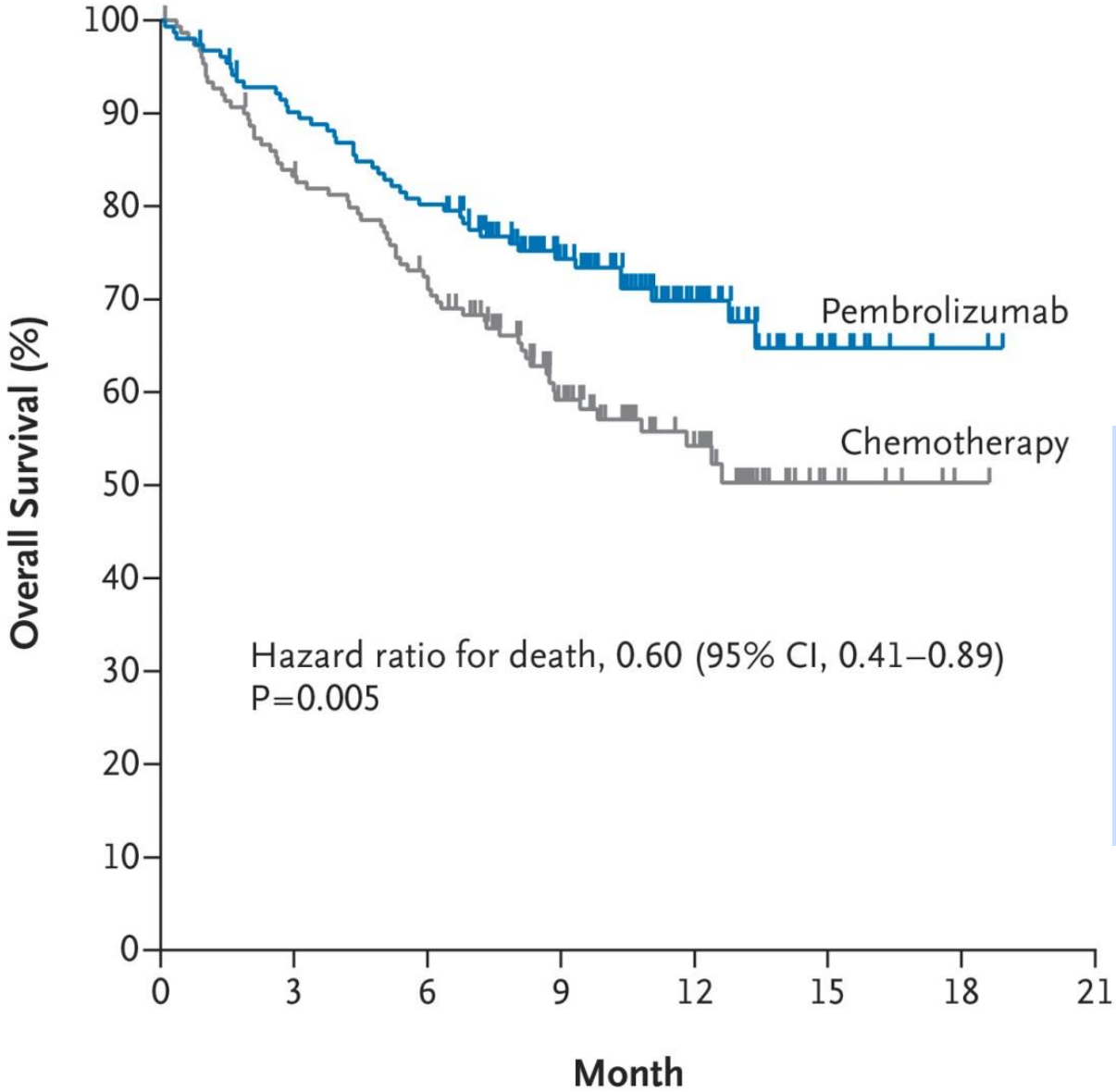
500 pts PDL-1>50% (30%)

305 pts
106 sites en 13 mois

154 patients Pembrolizumab

151 patients ChimioT

PFS	10,3* Mo	6 Mo
Réponses	45%	28%
Survie 6 mois	80%	72%



No. at Risk

Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PDL-1 Positive NSCLC
Keynote 024.
Reck &al.
NEJM 2016

Impact sur la recherche clinique

En 2000 : Répondeurs = RC+RP / Non Répondeurs =ST+PRG

L1 SSP1	Surv	L2 SSP2	

En 2020 : Contrôlés = RC+RP+ST / Non Contrôlés=PRG

ADK	L1 SSP1	Maint SSP1	L2 SSP2	S	L3 SSP3
EPI	L1 SSP1	Surv	L2 SSP2	S	L3 SSP3
EGFR	L1 SSP1	L2 SSP2			
ALK	L1 SSP1	L2 SSP			

Impact sur la recherche clinique

- **Traitements efficaces comme comparateur**

- **« Dilution » potentiel d'inclusion**

  Non épidermoïdes sans mutations

  Non épidermoïdes avec mutations (EGFR/ALK/Ros1…)

  Epidermoïdes

  statut PDL-1 avec seuil 50% (centralisé?)

  d'autres marqueurs ? : TMB….

- **Augmentation des délais pour inclusion : disposer de la bio mol… (parfois)centralisée**

Impact sur la recherche clinique Promotion industrielle

- Potentiel inclusion

  Ros1 : selon HAS 180 à 350 patients/an

  Étude ACSè (Unicancer) : 39 patients en 1 an

- Exigence de qualité : souvent Centralisation
  - De L'analyse histologique et IHC, de l'analyse biomoléculaires :

    Relation avec Labo Ana Path / Délais
  - Lecture des TDM : anonymisation/copie CD Rom :

    Relation avec la Radiologie
  - Parfois la Biologie simple : Centrifugeuse, Congélateur

    Relation avec le laboratoire de Biologie

TEC Obligatoire mais pas EMRC/GIRCI

Impact sur la recherche clinique Promotion non industrielle

- **Essai de stratégies thérapeutiques difficiles ++**
  - **Fourniture/prix des molécules de référence**
  - **De plus en plus de surcouts**
- **Augmentation des études observationnelles**
- **Sélection des centres rigoureuses**