

- **Cancer bronchique non à petites cellules**
- **Nouveautés**
  - **Thérapies ciblées**
  - **Vers un traitement personnalisé**

**Benjamin Besse**      [besse@igr.fr](mailto:besse@igr.fr)  
***Oncologue Médical***  
***Responsable comité thoracique***



## → Dépistage

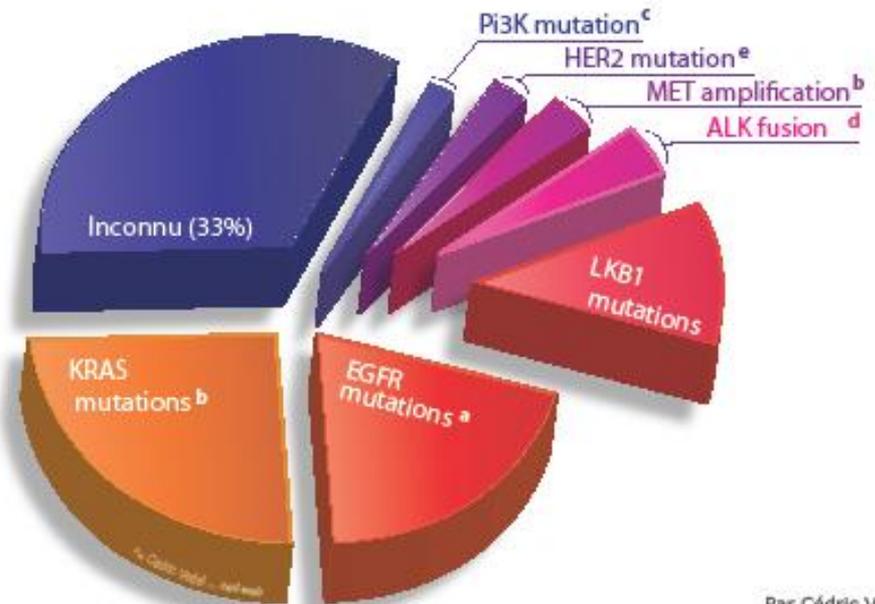
- **Pas de méthode de dépistage validée**
- **National Screening Lung Trial**
  - Scanner faible dose vs radiographie thoracique
  - 50 000 pts
  - 55-74 ans
  - Plus de 30 P/A
- **Réduction de la mortalité spécifique de 20%**
  - Mortalité annuelle pour 100 000 personnes
- **Réduction de la mortalité globale de 6,7%**

**Seul essai + ; pas de recommandations à ce jour**

## → Cancer bronchique

- **Portrait moléculaire**
- **~ 50% des cancers bronchiques ont une « cible thérapeutique »**
- **Impact aujourd'hui chez les non fumeurs (~10% des patients)**

### CBNPC : anomalies clés

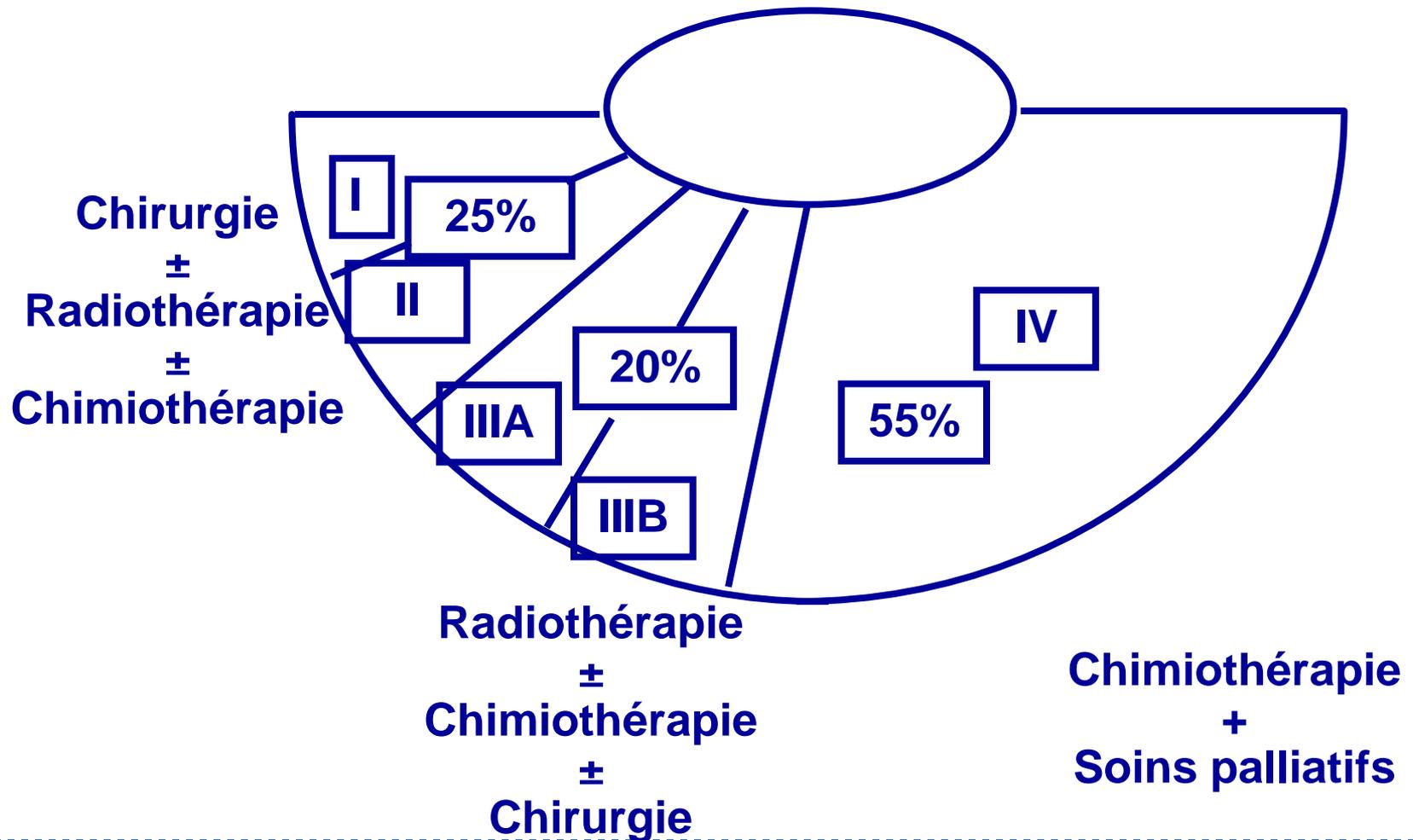


a sensible aux inhibiteurs EGFR  
b résistant aux inhibiteurs EGFR  
c sensible aux inhibiteurs de Pi3K ?  
d sensible aux inhibiteurs d'ALK  
e sensible aux inhibiteurs d'HER2

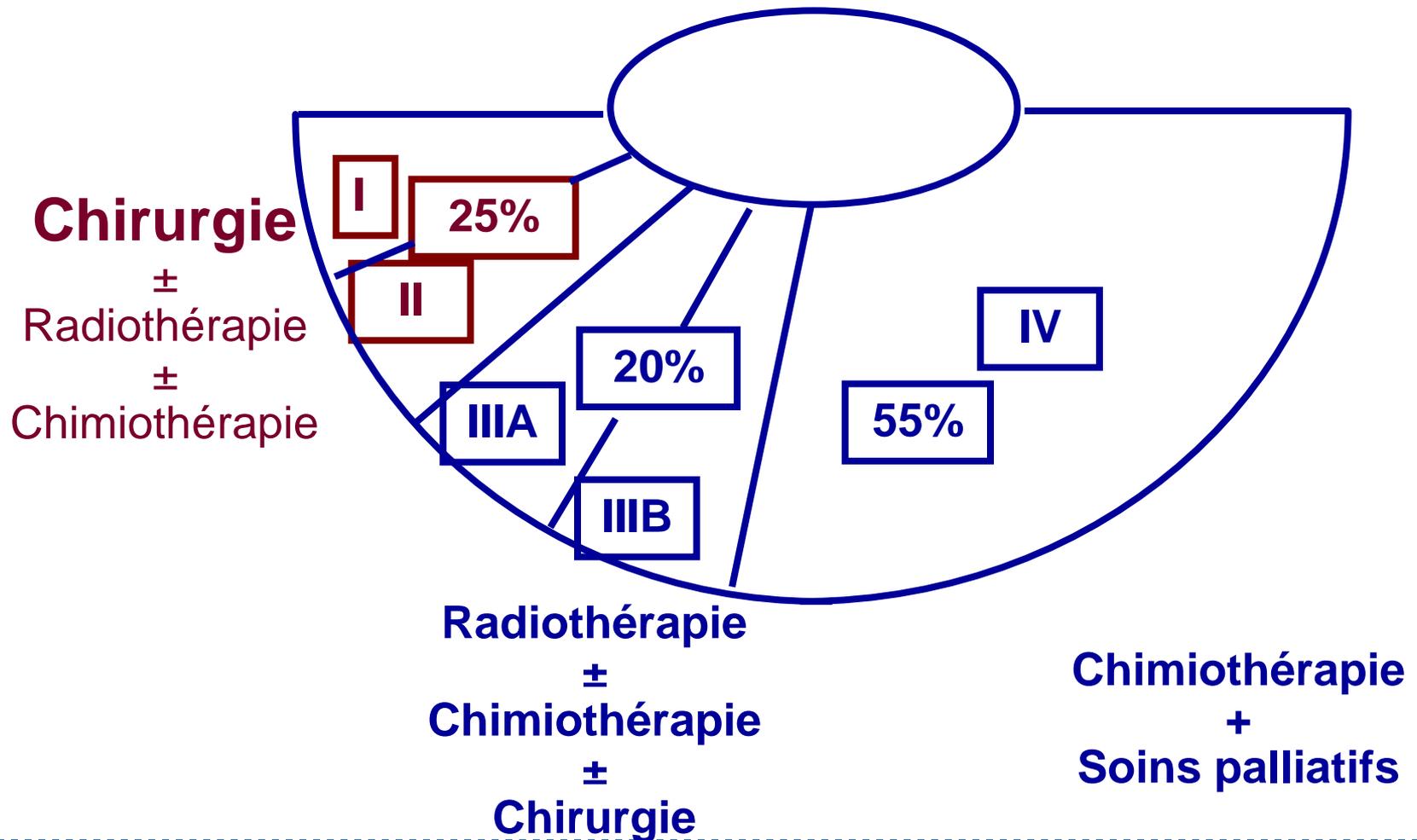
# **Cancer bronchique non à petites cellules**

## **Quel traitement pour quelle ligne ?**

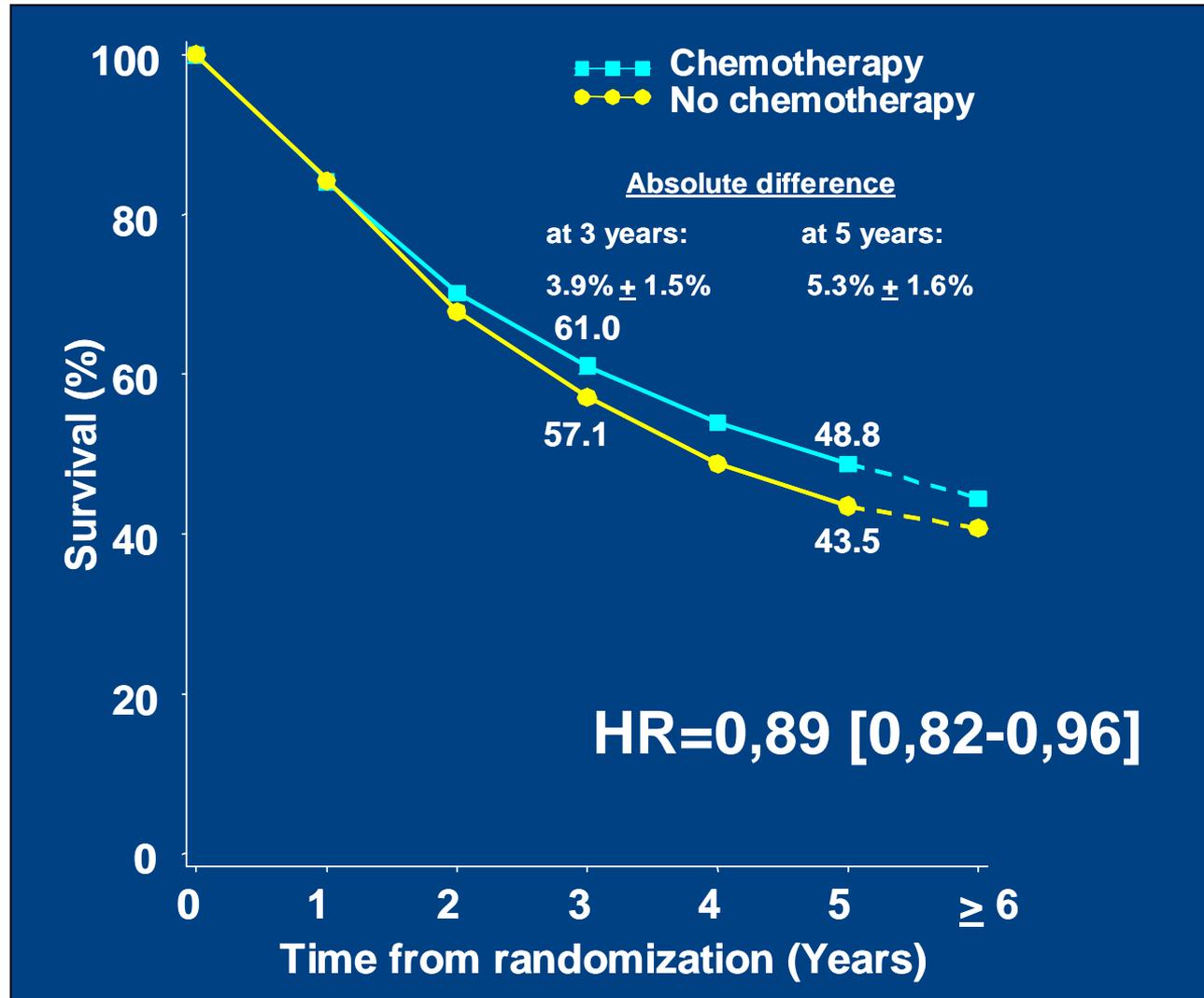
## → STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CBNPC



## → STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CBNPC



## → CT adjuvante (LACE)



**Bénéfice:**  
 -Stade II  
 -Stade III  
 -Toutes histologies

→ **Adjuvant**

<b>Gemcitabine</b>	<b>1250 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1, 8</b>	<b>J1=J21</b>
<b>Cisplatine</b>	<b>80 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1</b>	

*Plutôt les épidermoïdes*

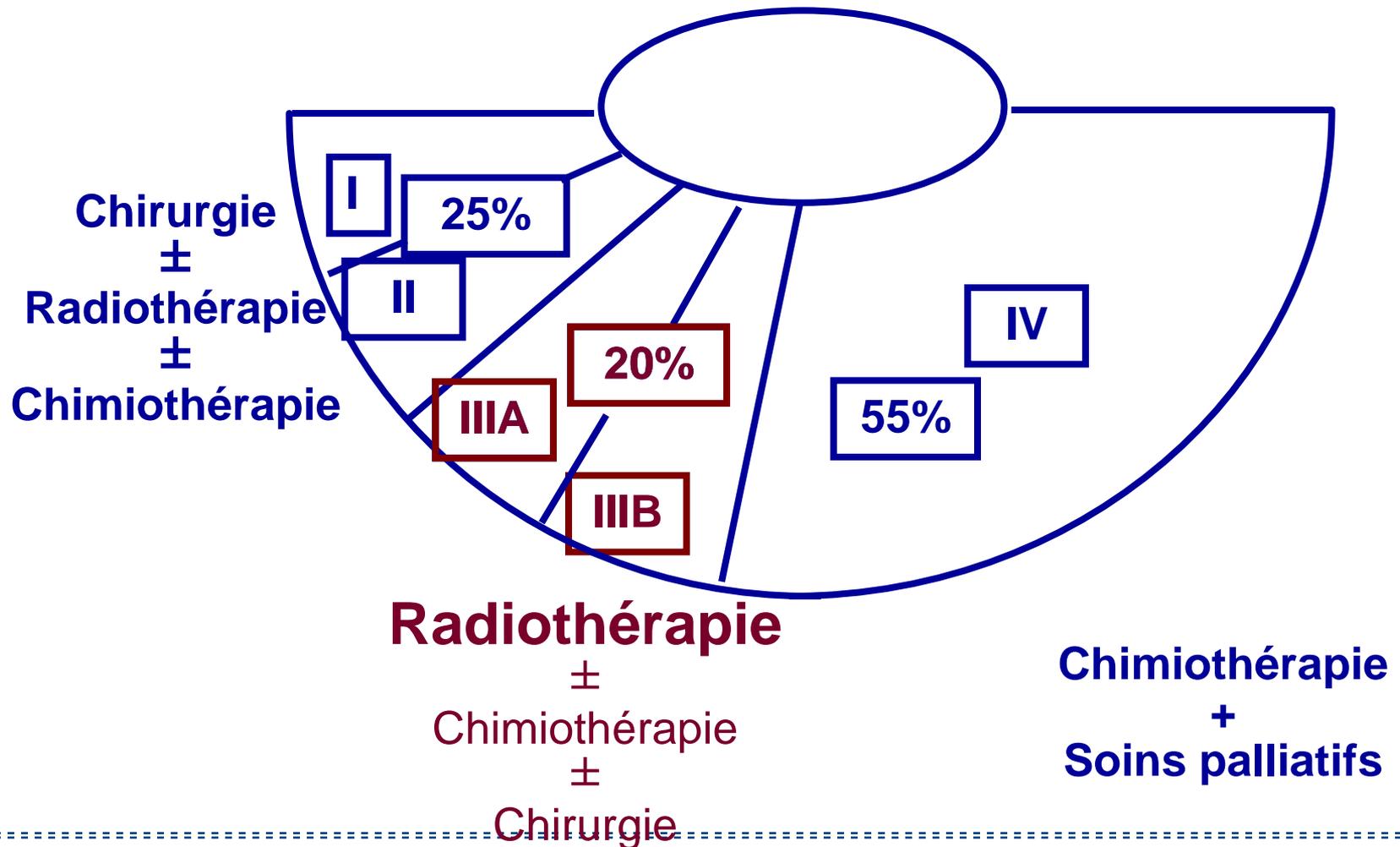
<b>Vinorelbine</b>	<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1, 8, 15, 22</b>	<b>J1=J28</b>
<b>Cisplatine</b>	<b>100 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1</b>	

*Schéma « historique »*

<b>Paclitaxel</b>	<b>225 mg/m<sup>2</sup> (3 h)</b>	<b>j 1</b>	<b>J1=J21</b>
<b>Carboplatine</b>	<b>AUC 6</b>	<b>j 1</b>	

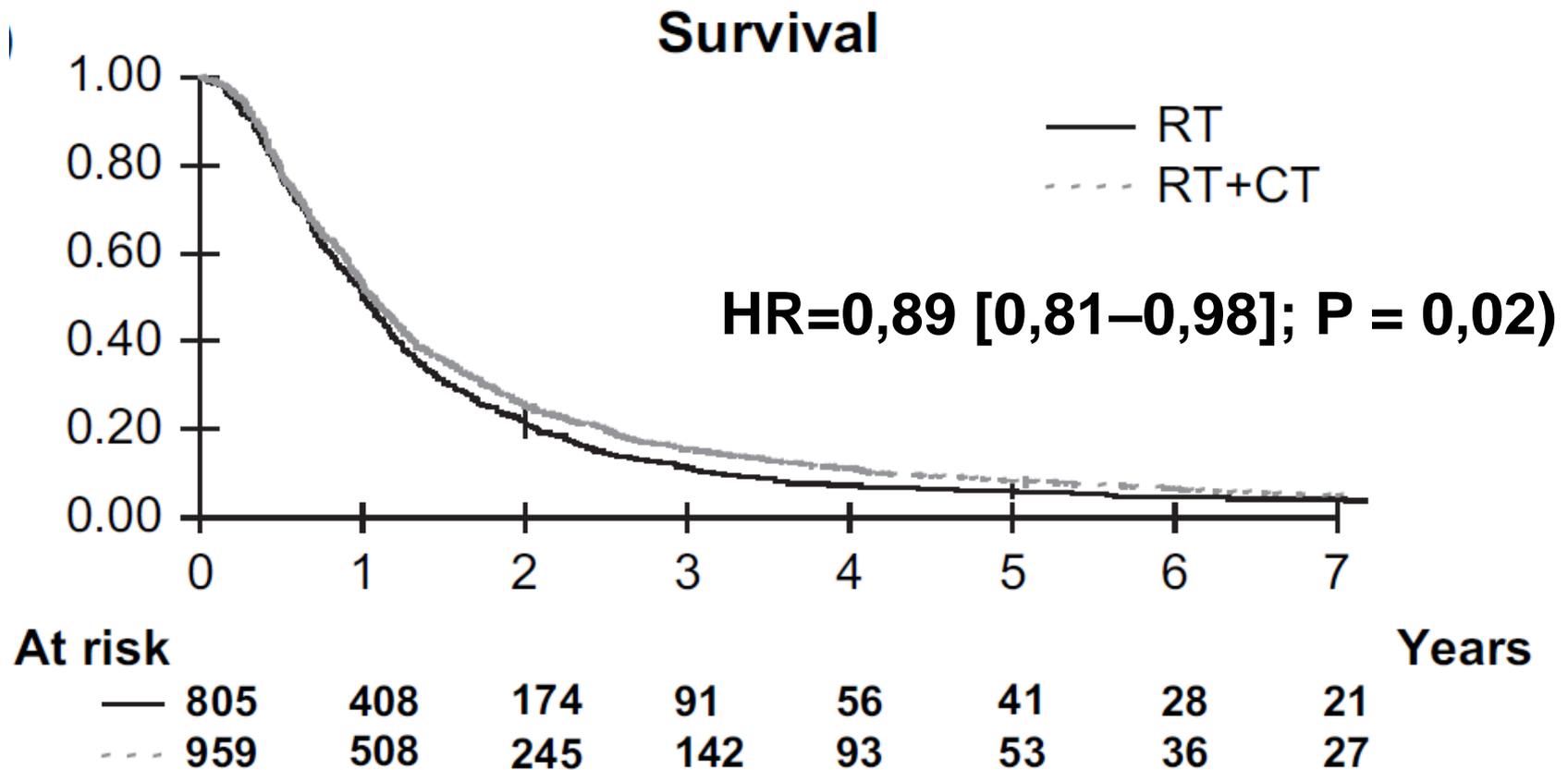
**Le pemetrexed n'a pas d'AMM en adjuvant**

## → STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CBNPC

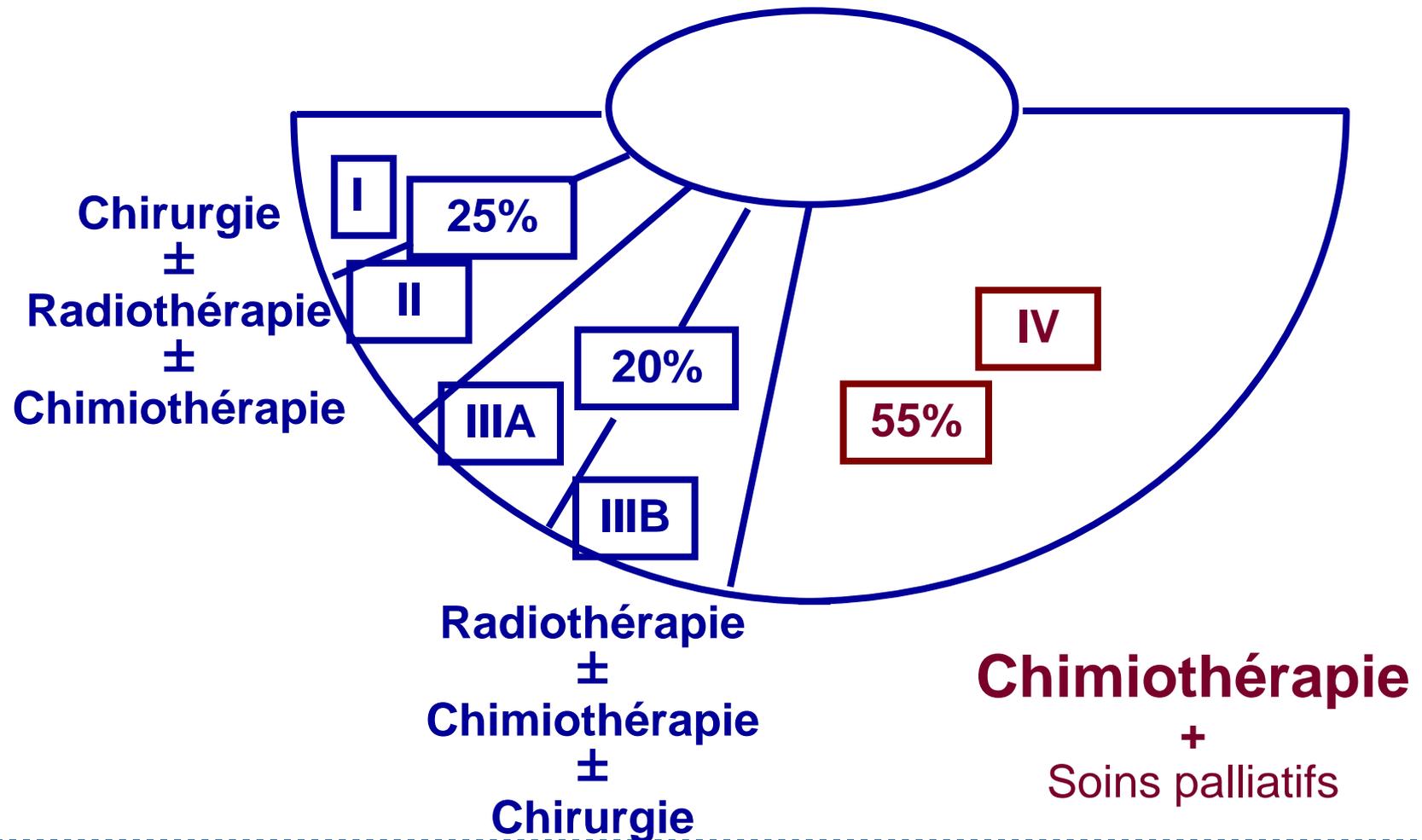


## → RT vs RTCT: méta-analyse IGR/MRC

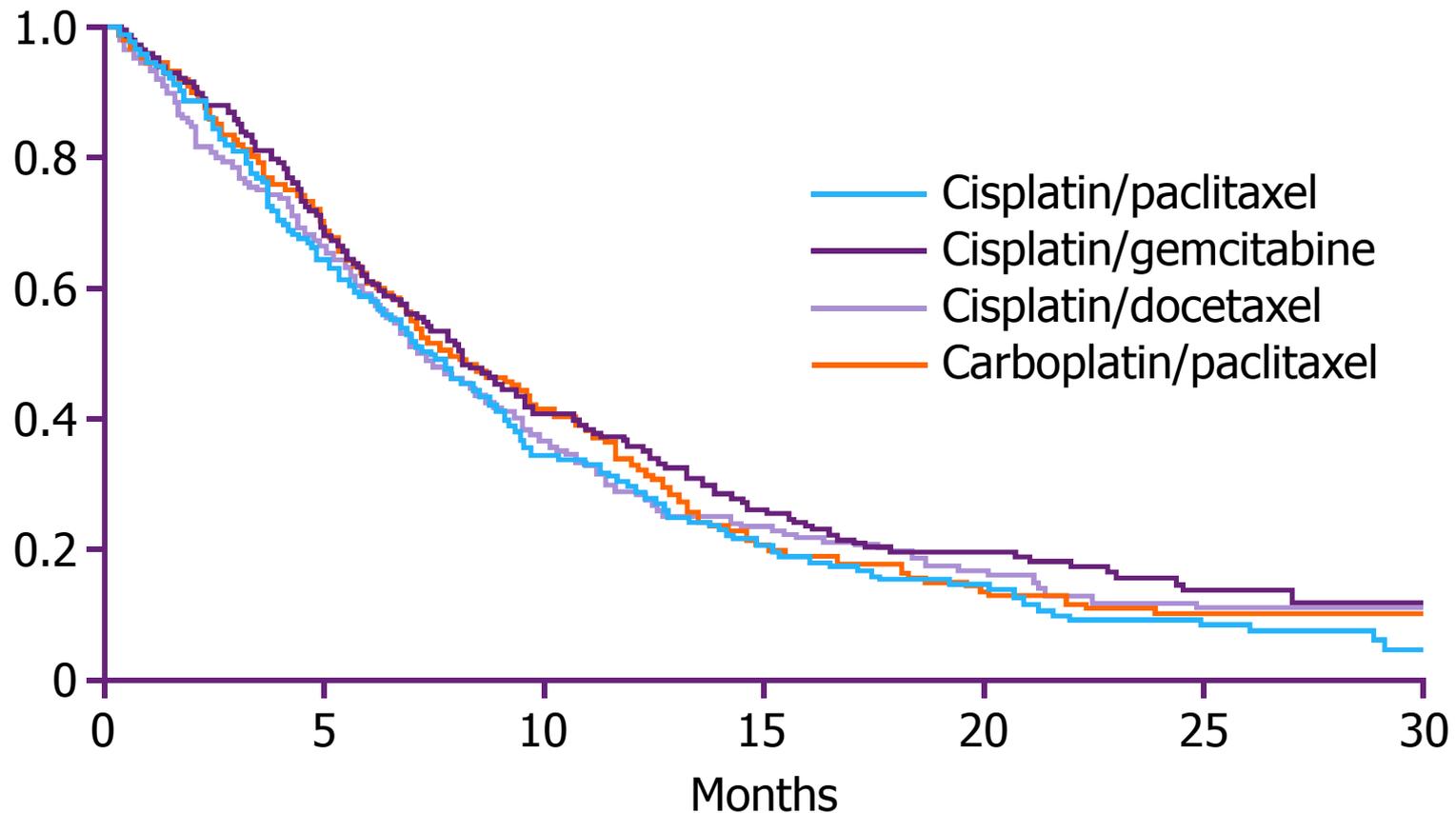
- 9 essais, 1764 patients, suivi médian 7,2 ans.  
**Bénéfice absolu : 4% à 2 ans.**



## → STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CBNPC

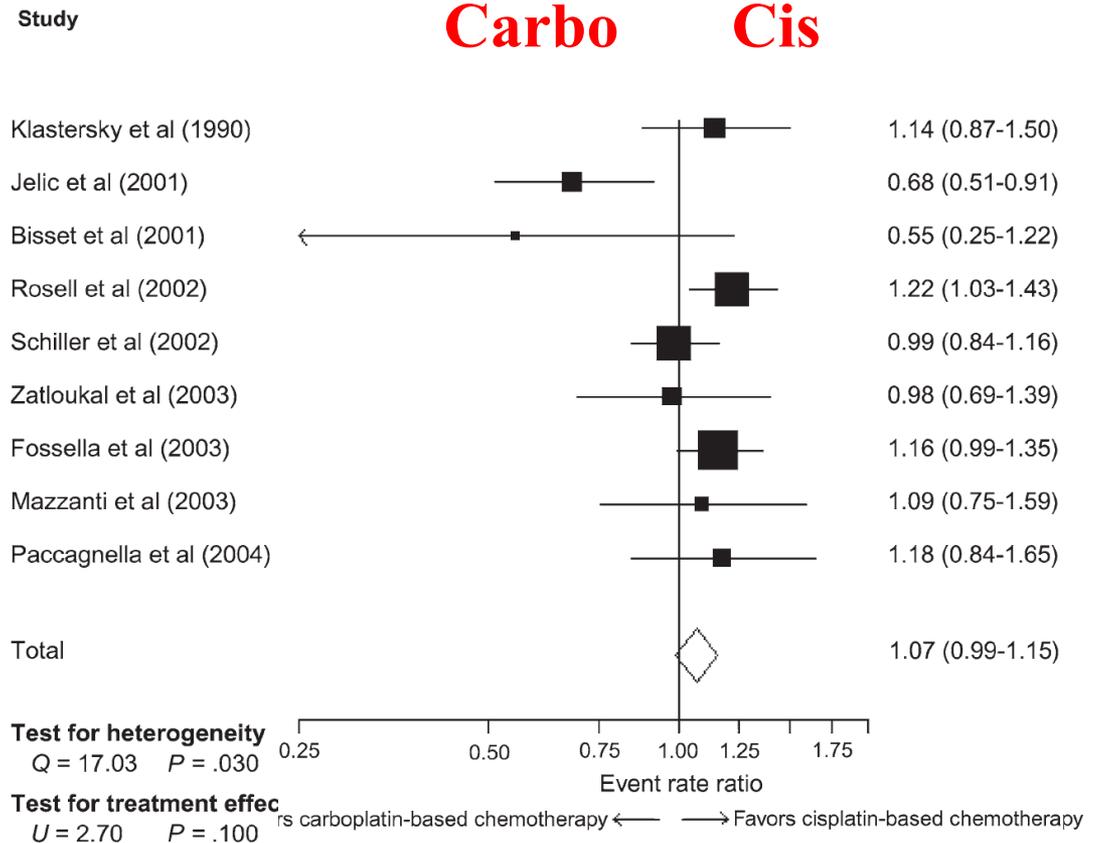


→ **Doublet avec sels de platine:  
Bonnet blanc.. Blanc bonnet ?**



## → Cisplatine ou carboplatine ?

- Meta-analyse
- Réponse  
**CIS 30 %**  
**CARBO 24%**  
**OR = 1.37**  
**IC 95% = 1.16-1.61**  
**P <.001**
- Survie  
**HR = 1.07**  
**IC 95% = 0.99 to 1.15**  
**P = .100**



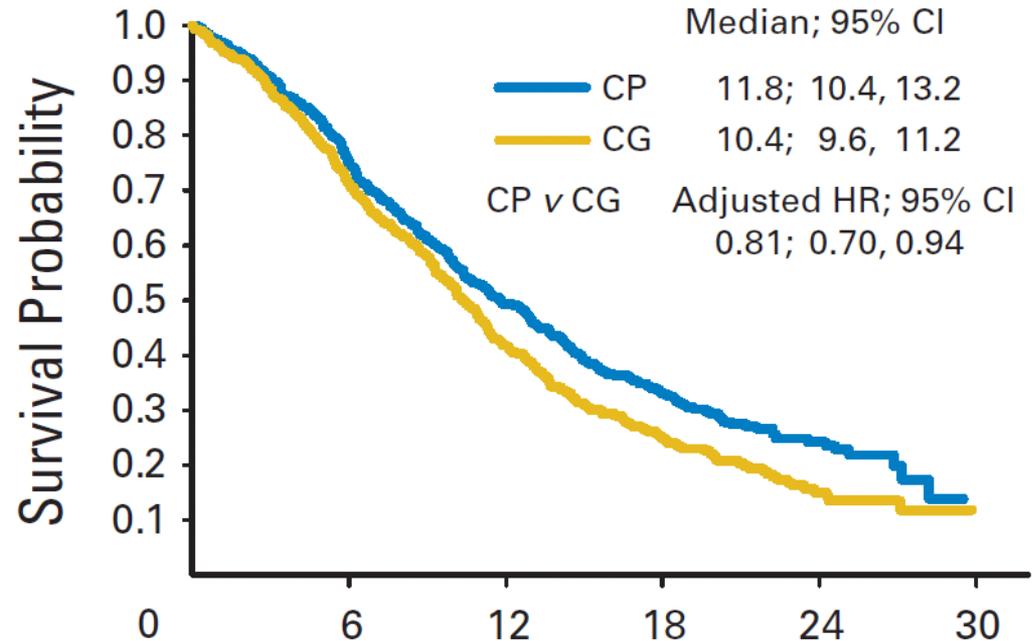
**Bénéfice en survie pour les bith. de 3ème génération**

## → Pemetrexed vs gemcitabine (+CDDP)

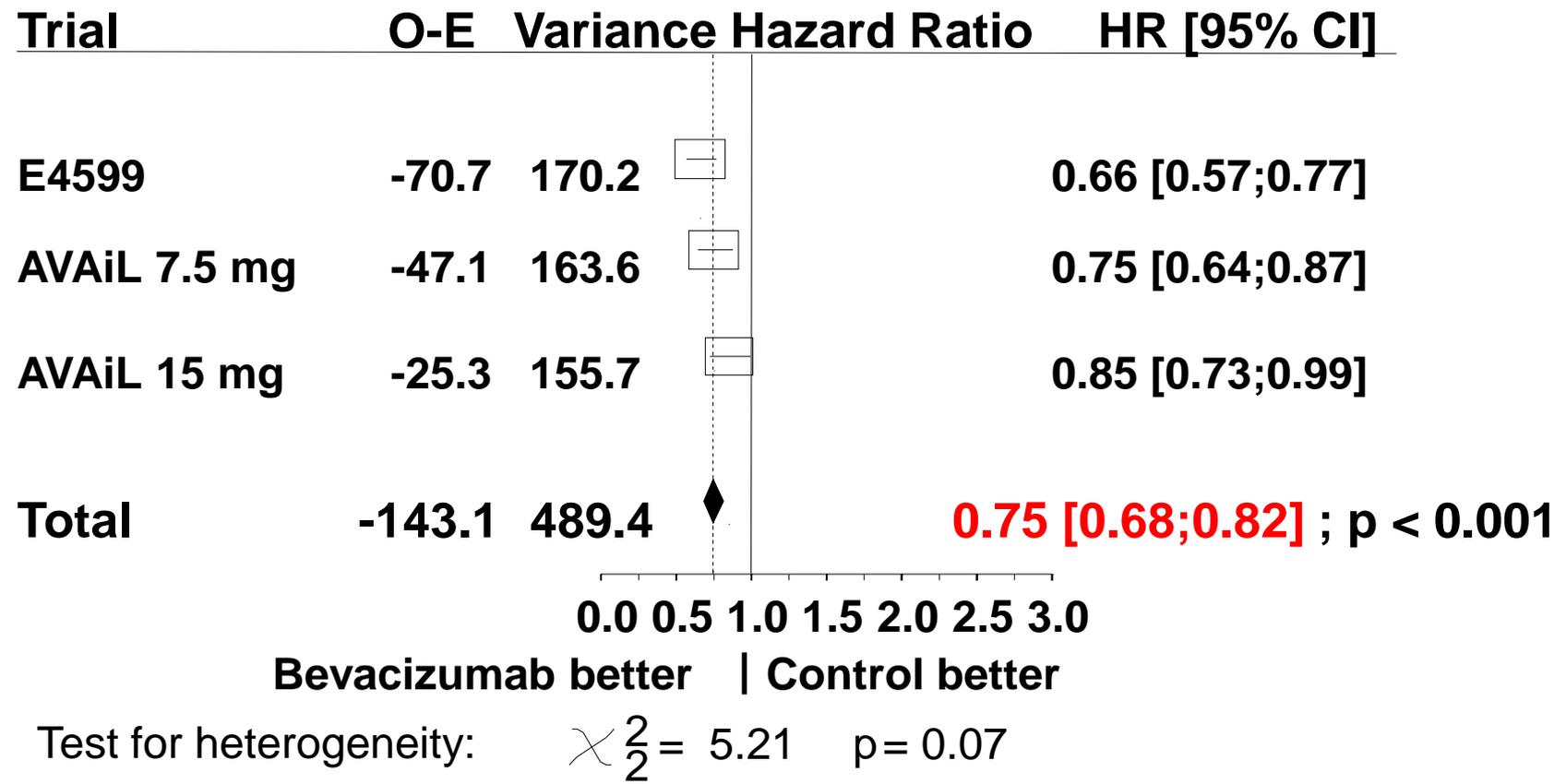
- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> j 1
- Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> j 1

- Adénocarcinome + Gde Cellules  
→ Avantage pemetrexed

- Epidermoïdes  
→ Avantage gemcitabine



## → Bevacizumab : analyse poolée - SSP



→ **A.M.M. Bevacizumab**

- « **AVASTIN®**, en association, à une **chimiothérapie à base de sels de platine**, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie **n'est pas à prédominance épidermoïde** »
- **10-20% des patients concernés**

→ 1ère ligne CBNPC avancés

<b>Gemcitabine</b>	<b>1250 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1, 8</b>	<b>J1=J21</b>
<b>Cisplatine</b>	<b>80 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1</b>	

*Plutôt les épidermoïdes*

<b>Vinorelbine</b>	<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1, 8, 15, 22</b>	
<b>Cisplatine</b>	<b>100 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1</b>	<b>J1=J28</b>

*Schéma « historique »*

<b>Pemetrexed</b>	<b>500 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>J1</b>	
<b>Cisplatine</b>	<b>75 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>J1</b>	<b>J1=J21</b>

*Non épidermoïdes seulement*

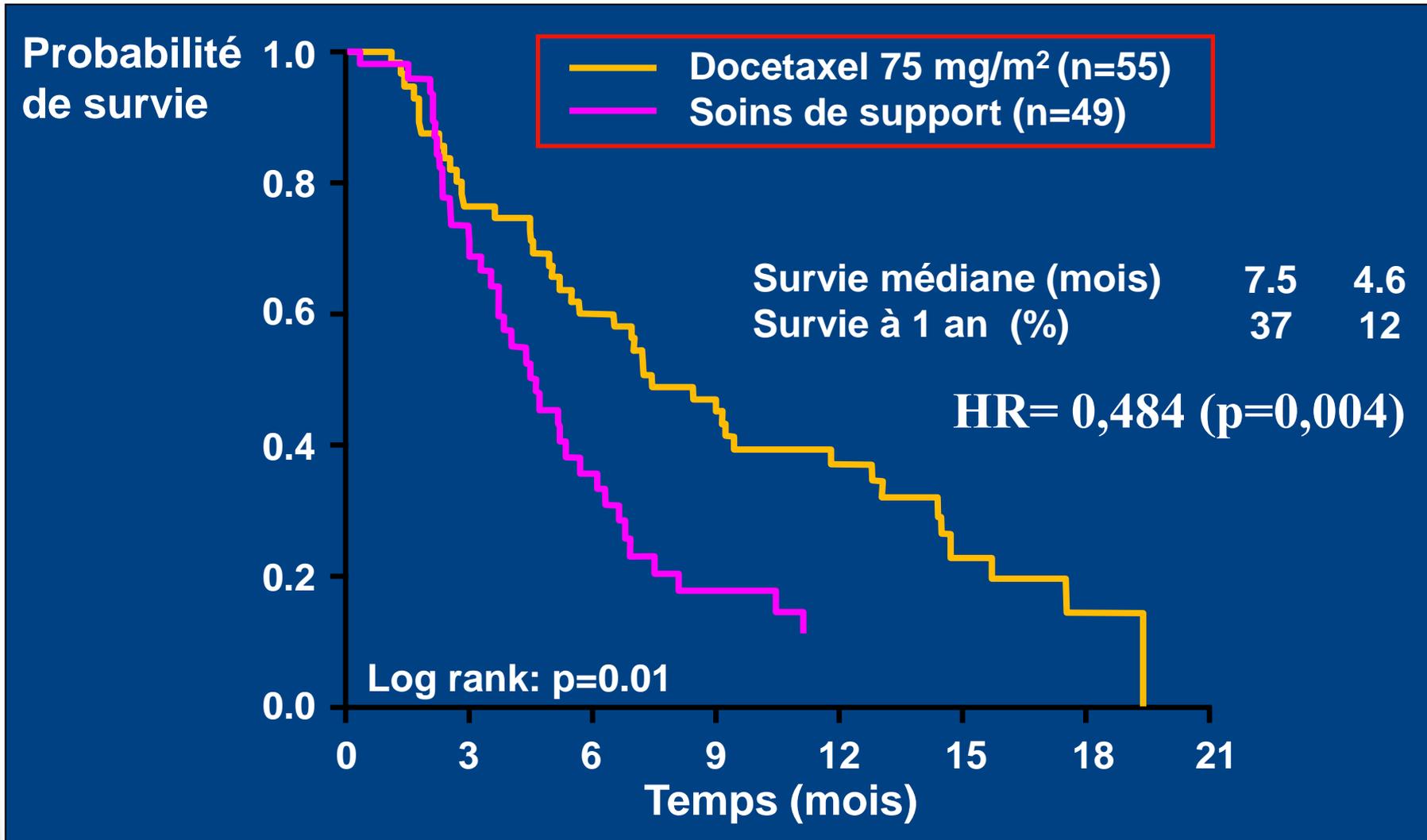
**+/- bevacizumab si non épidermoïde hors C.I.  
7,5 mg/kg ou 15 mg/kg J1=J21 jusqu'à progression**

→ 1ère ligne CBNPC avancés

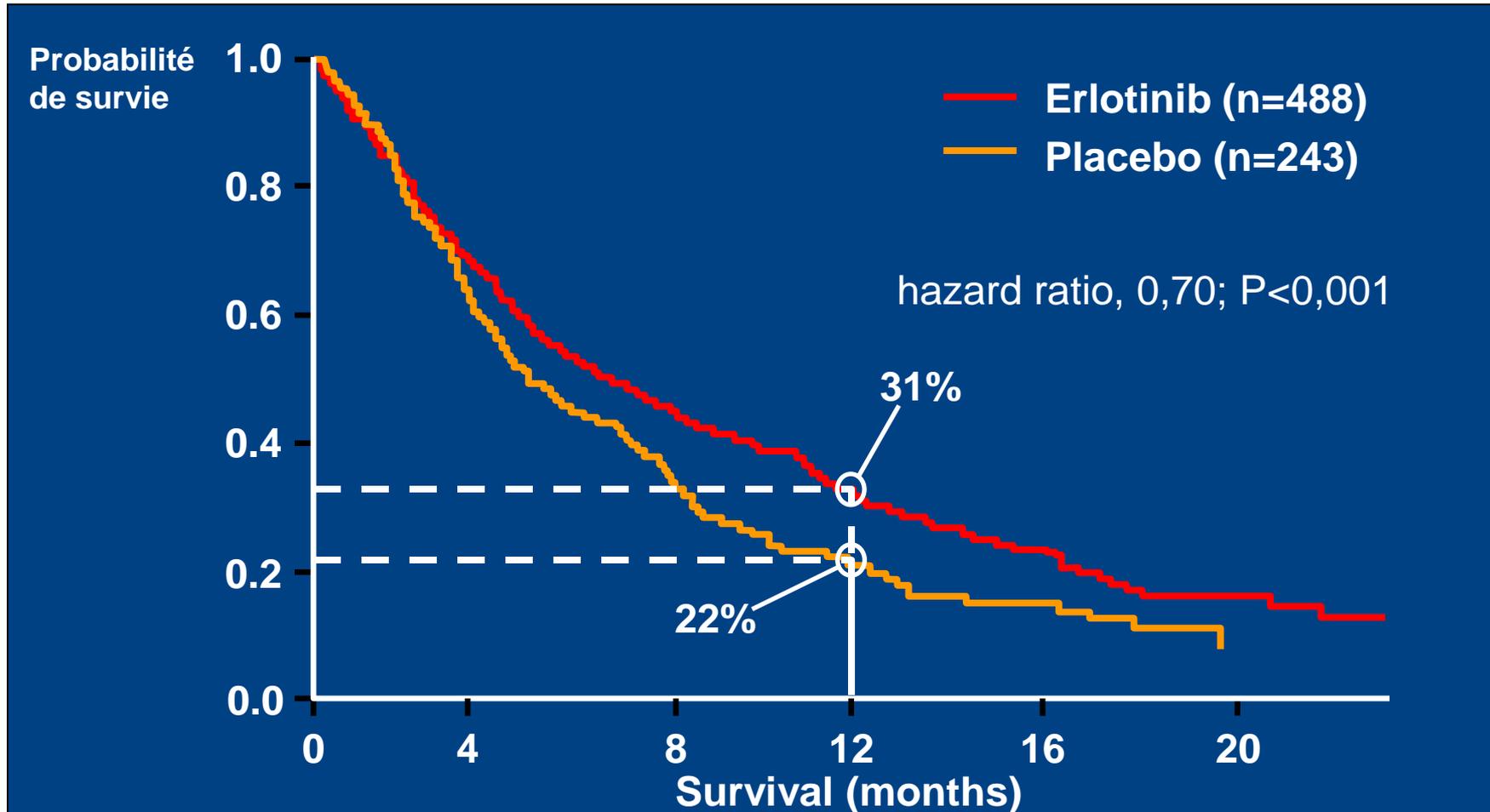
<b>Docetaxel</b>	<b>75 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1</b>	<b>J1=J21</b>
<b>Cisplatine</b>	<b>75 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 1</b>	
<b>Paclitaxel</b>	<b>135 mg/m<sup>2</sup> (24 h)</b>	<b>j 1</b>	<b>J1=J21</b>
<b>Cisplatine</b>	<b>75 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>j 2</b>	
<b>Paclitaxel</b>	<b>225 mg/m<sup>2</sup> (3 h)</b>	<b>j 1</b>	<b>J1=J21</b>
<b>Carboplatine</b>	<b>AUC 6</b>	<b>j 1</b>	

+/- bevacizumab si non épidermoïde hors C.I.  
7,5 mg/kg ou 15 mg/kg J1=J21 jusqu'à progression

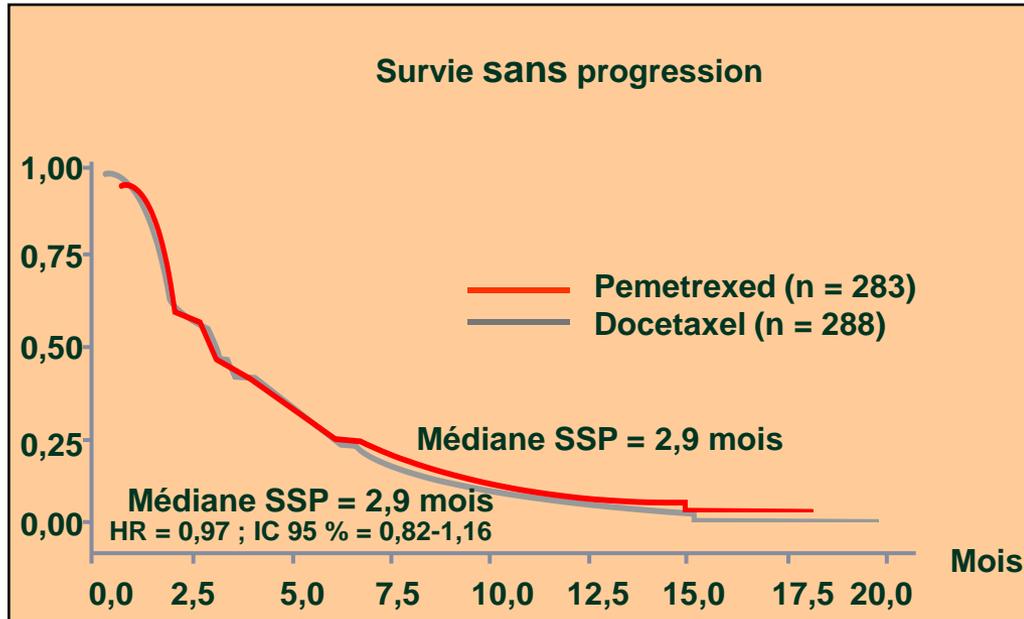
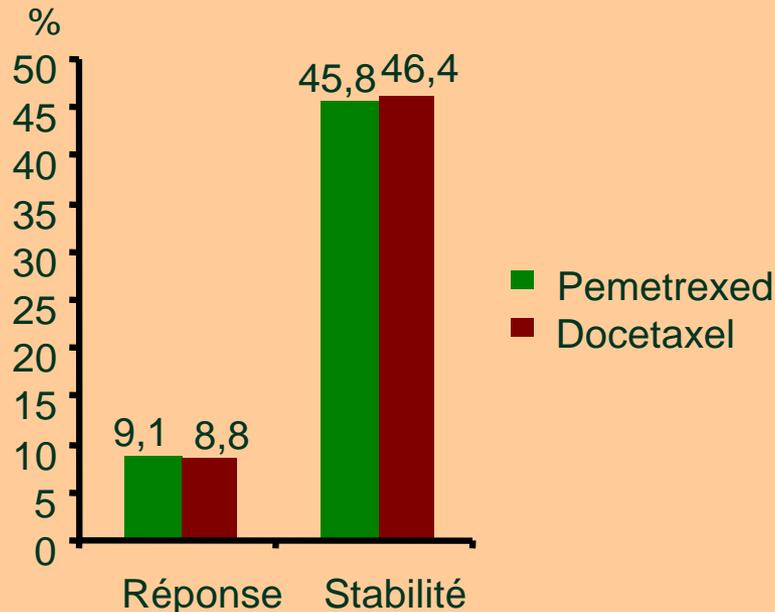
→ CT 2<sup>nde</sup> ligne : Docetaxel - A.M.M. 2000



## → Erlotinib 2<sup>nd</sup>-3<sup>ème</sup> ligne - A.M.M. 2005



## → Pemetrexed - A.M.M. 2003



	Pemetrexed (n = 265)	Docetaxel (n = 276)
Neutropénie grade 3/4 (%)	5,3	40 (p < 0,001)
Infections (%)	0	3,3 (p = 0,004)
Neutropénies fébriles (%)	2	12,7 (p < 0,001)

→ 2ème ligne CBNPC avancés

**Taxotère : 75 mg/m<sup>2</sup> - J1 = J21**

**RO : 9% - SSP : 2,9 mois**

*Toutes histologies*

**Alimta : 500 mg/m<sup>2</sup> - J1 = J21**

**RO : 9% - SSP : 2,9 mois**

*Non épidermoïdes seulement*

**Tarceva : 150 mg/jour**

**RO : 9% - SSP : 2,2 mois**

*Toutes histologies*

→ Je veux un traitement à la carte.  
Quel biomarqueur ?

## → Few Relevant Predictive Biomarkers in NSCLC

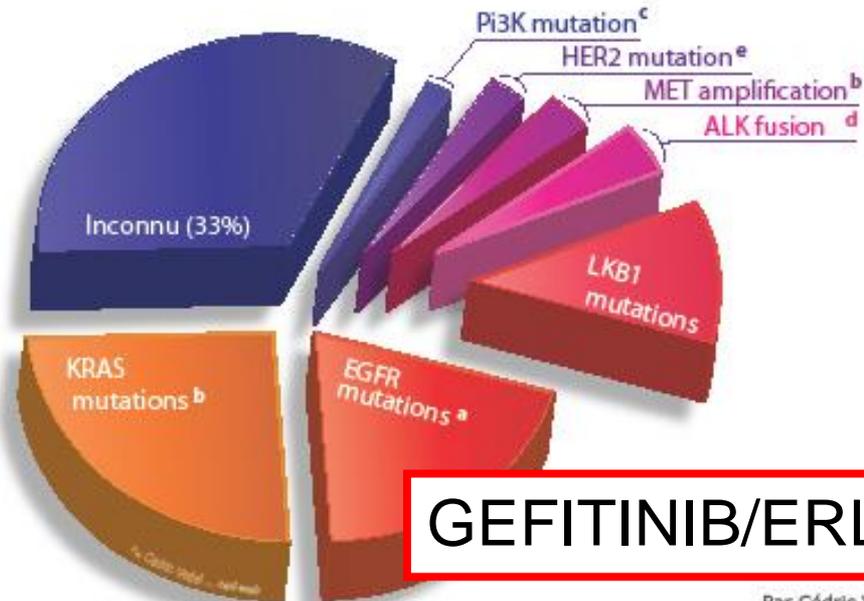
Class	Agent	Biomarkers	Robustness
Cytotoxic drugs	Cisplatin	ERCC1 RRM1 BRCA1	++ + +
	Gemcitabine	RRM1	+
	Pemetrexed	FPGS TS	- -
	Paclitaxel	MAPtau Beta-tubulin III	+ +
Targeted therapies	Erlotinib	EGFR mutation FISH EGFR K-Ras wt RASSF1A / 9pLOH	+++ + + +
	Bevacizumab	circulating VEGF	-
	PF-02341066	EML4-ALK	++

## → A.M.M. France nouveaux agents

	Cible	Hémat o	Melanome	Rein	Sein	CBNPC ORL	GI
Glivec (imatinib)	C-kit / bcr	X					X
Sprycel (dasatinib)	Bcr	X					
Tasigna (nilotinib)	Bcr	X					
Mabthera (rituximab)	CD20	X					
Mabcampath (alemtuzumab)	CD52	X					
Avastin (bevacizumab)	VEGF			X	X	X	X
Nexavar (sorafenib)	VEGFR			X			X
Sutent (sunitinib)	VEGFR			X			
Votrient (pazopanib)	VEGFR			X			
Torisel (Temsirrolimus)	mTOR			X			
Affinitor (everolimus)	mTOR			X			
Vemurafemib	BRAF		BRAFmut				
Erbix (cetuximab)	EGFR						KRASwt
Vectibix (panitumumab)	EGFR						
Tarceva (erlotinib)	EGFR					EGFRmut	X
Iressa (gefitinib)	EGFR						
Herceptin (trastuzumab)	HER2				HER2+++		
Tykerb (lapatinib)	HER2						

## → Cancer bronchique

### CBNPC : anomalies clés

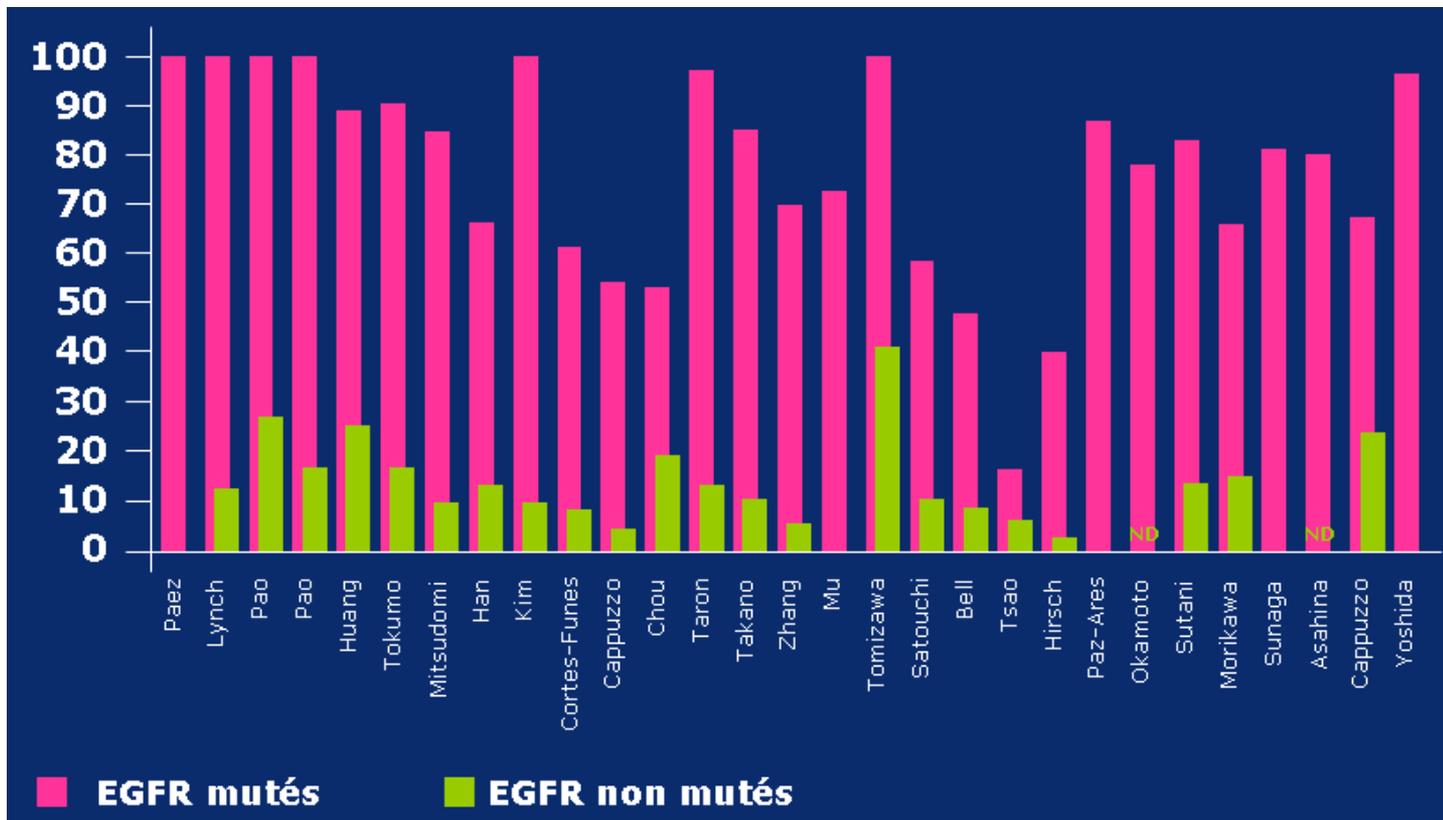


Par Cédric Verjat  
Ced-web

a sensible aux inhibiteurs EGFR  
b résistant aux inhibiteurs EGFR  
c sensible aux inhibiteurs de Pi3K ?  
d sensible aux inhibiteurs d'ALK  
e sensible aux inhibiteurs d'HER2

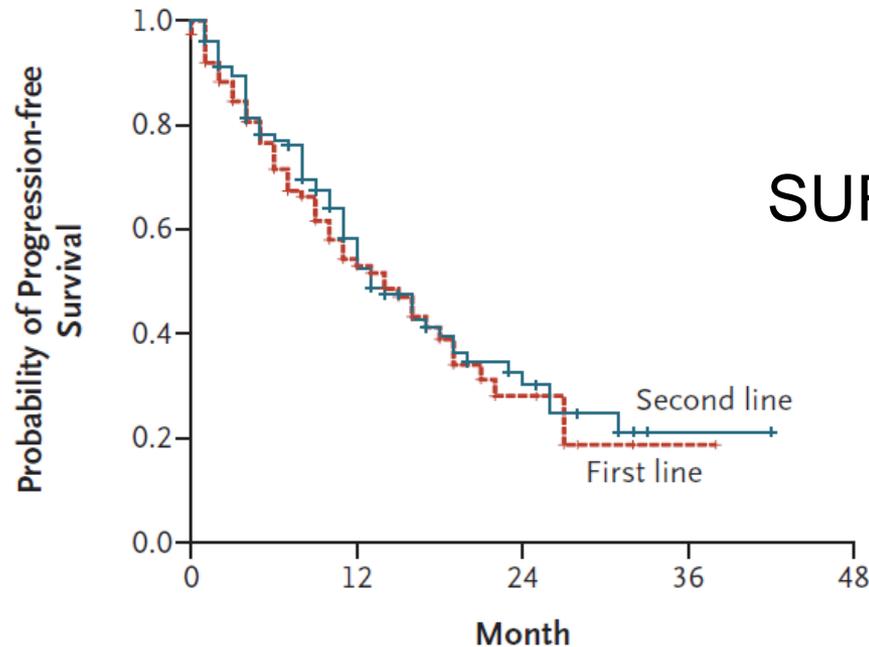
## → Erlotinib & gefitinib inhibent EGFR

Mutations *EGFR* and response (N=1335)



# → Efficacité des inhibiteurs d'EGFR en cas de mutation EGFR

Progression-free Survival According to Therapy



**SURVIE: 23 MOIS**

**First Line**

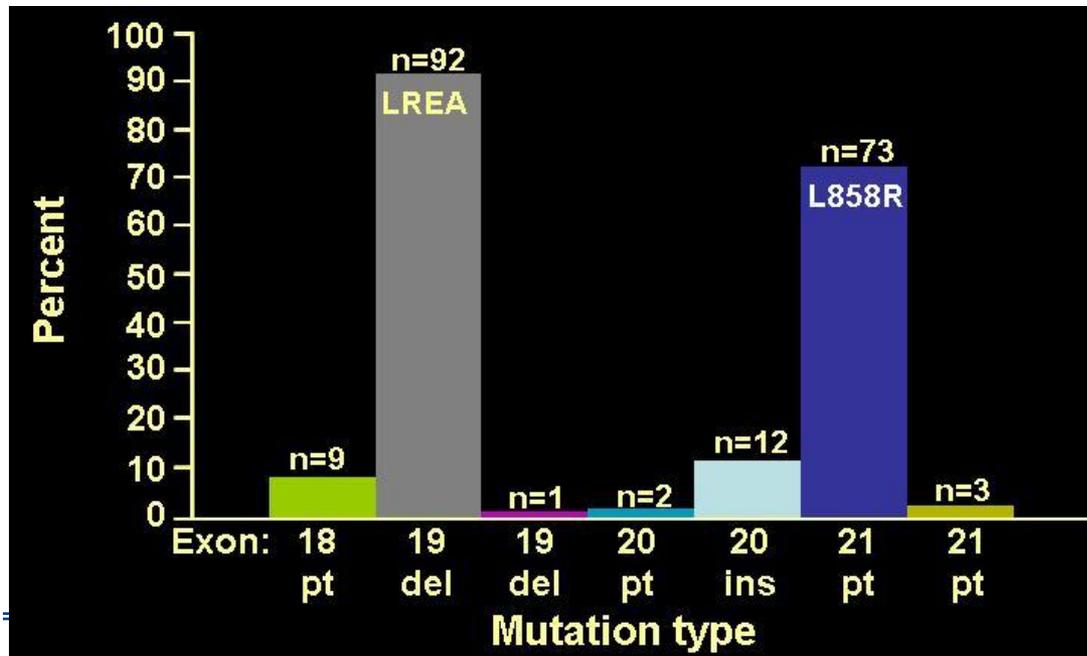
No. at risk	113	41	9	1	0
No. of events	0	46	58	60	60

**Second Line**

No. at risk	104	48	12	1	1
No. of events	0	41	59	62	62

# → Mutations EGFR : qui, quelles, comment ?

<b>N=2105, caucasiens</b>	<b>Mutation EGFR</b>
<b>Femme / Homme</b>	<b>30% / 8%</b>
<b>Non fumeurs / anciens / actifs</b>	<b>38% / 9% / 6%</b>
<b>ADK / Gde Cell</b>	<b>17% / 11%</b>



**Tumeur/biopsie**

**Paraffine  
(ou congelée)**

**100 cellules**

**~7 jours**

**~450 euros**

## → IPASS (Iressa PAn Asia Study)

### Patients

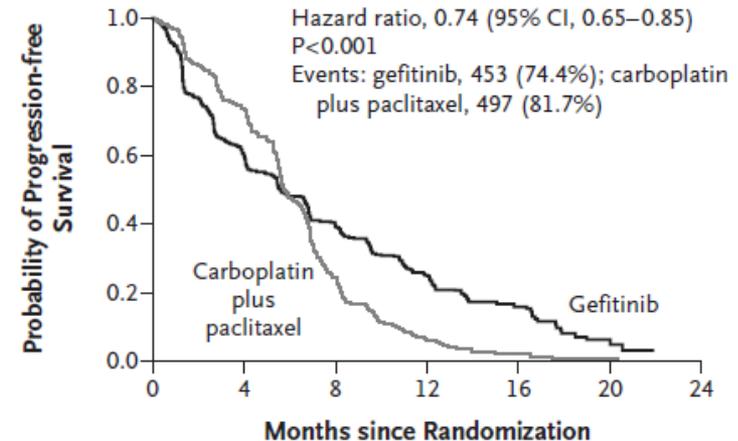
- Chemonaïve
- Age  $\geq 18$  years
- Adenocarcinoma histology
- Never or light ex-smokers\*
- Life expectancy  $\geq 12$  weeks
- PS 0-2
- Measurable stage IIIB / IV disease

Gefitinib  
(250 mg / day)

1:1 randomisation

Carboplatin  
(AUC 5 or 6) /  
paclitaxel  
(200 mg / m<sup>2</sup>)  
3 weekly<sup>#</sup>

### A Overall

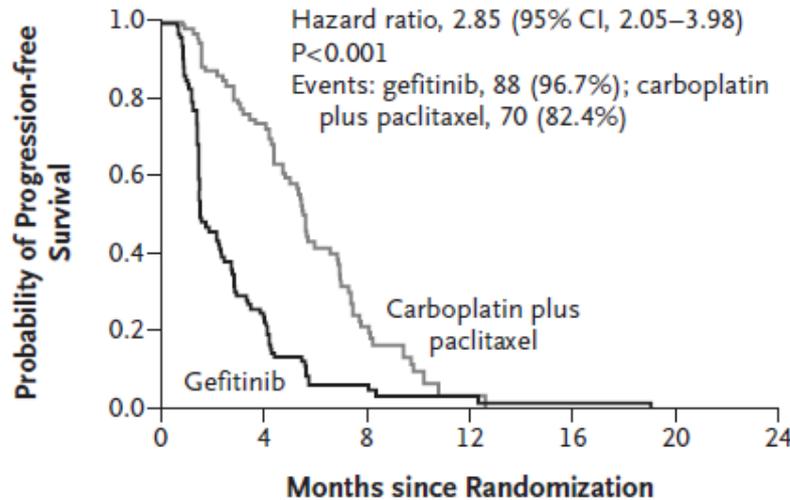


### No. at Risk

Gefitinib	609	363	212	76	24	5	0
Carboplatin plus paclitaxel	608	412	118	22	3	1	0

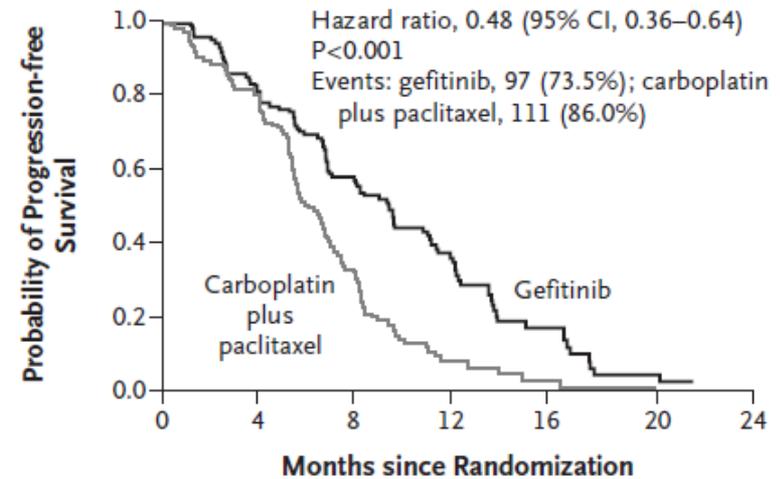
**Primary objective : PFS**  
**HR = 0.74; p<0.001**

# → iPASS PFS



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	91	21	4	2	1	0	0
Carboplatin plus paclitaxel	85	58	14	1	0	0	0

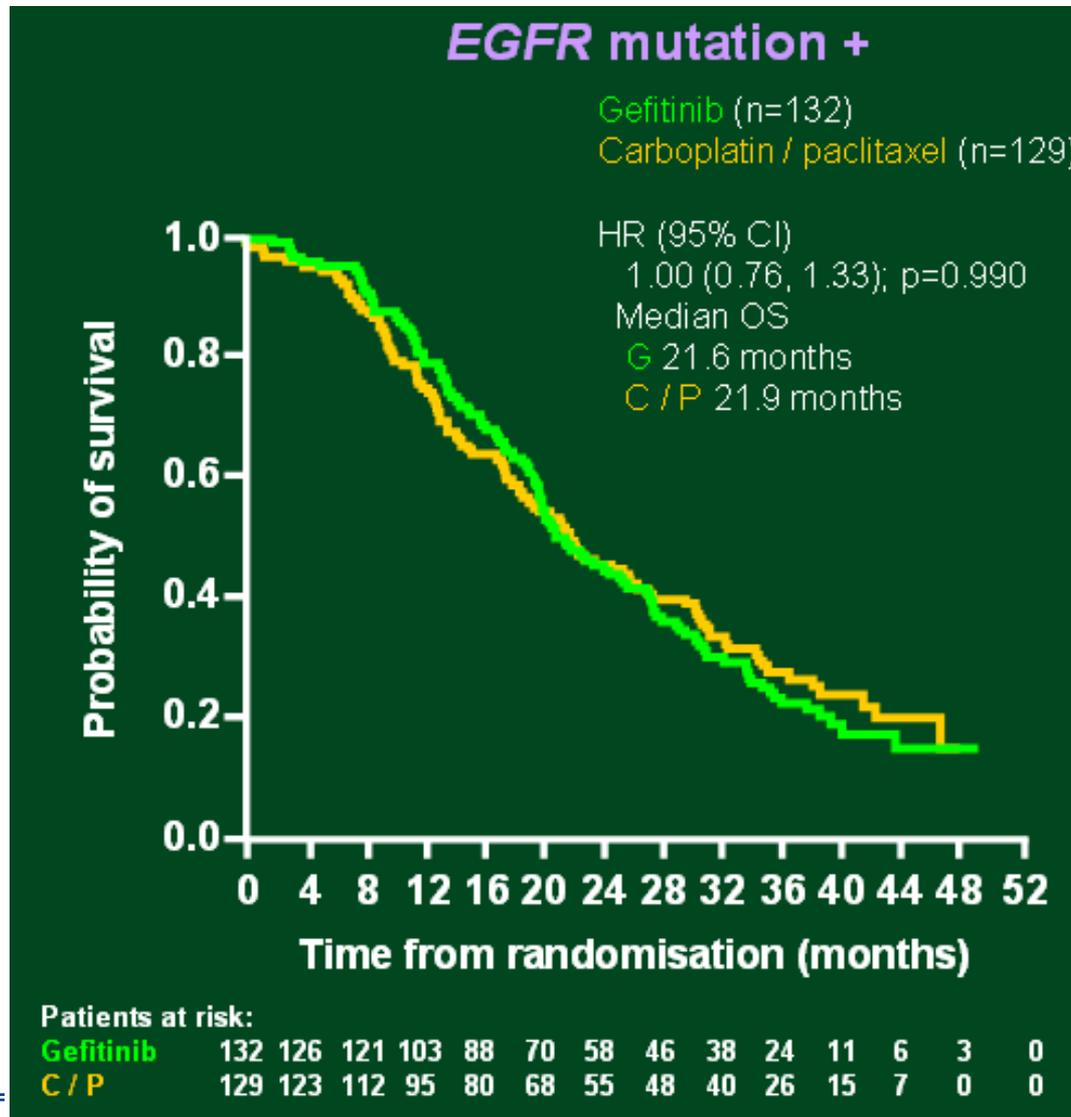
**EGFR wt**  
**HR = 2.85; p<0.001**



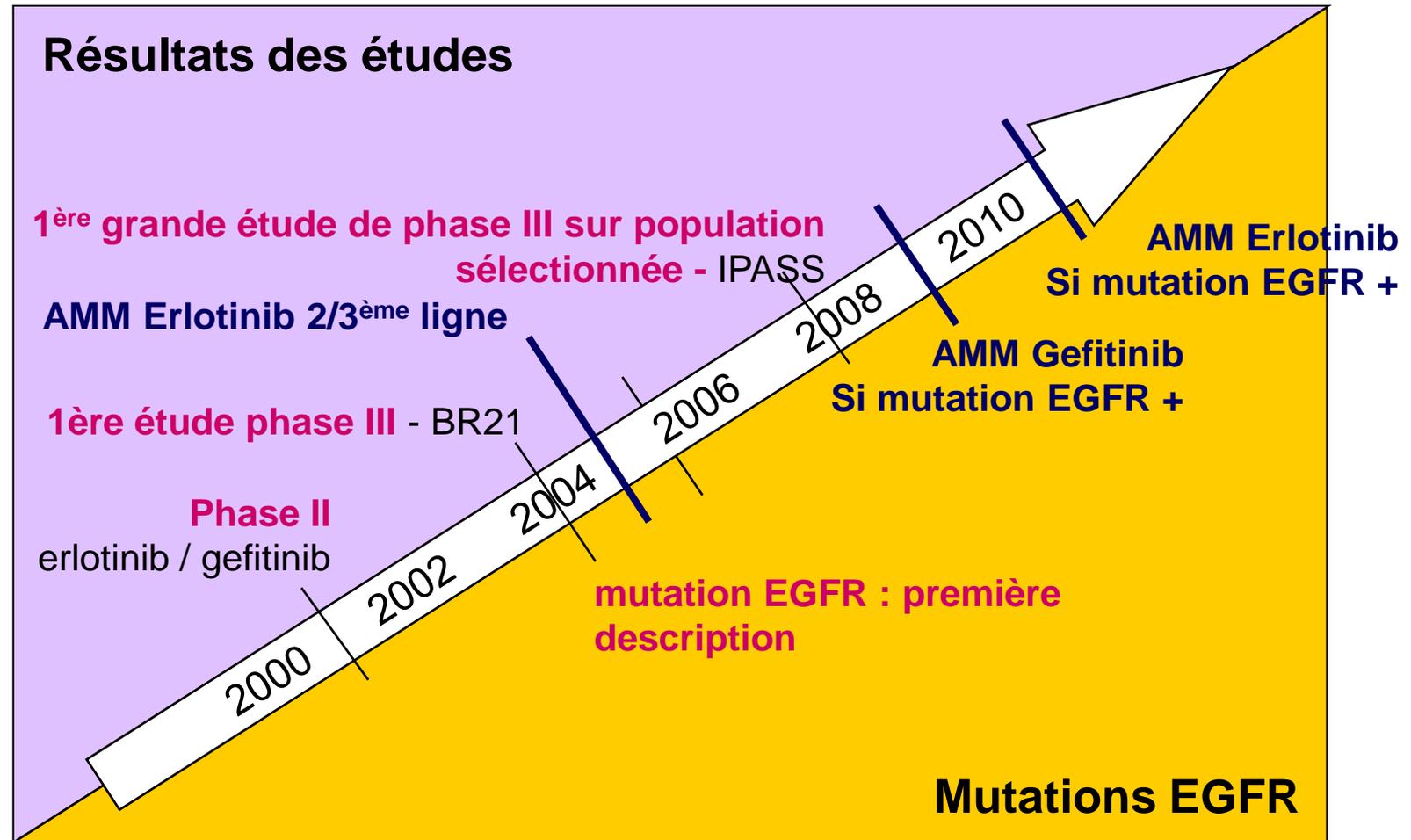
No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Carboplatin plus paclitaxel	129	103	37	7	2	1	0

**EGFR mut. (60%)**  
**HR = 0.48; p<0.001**

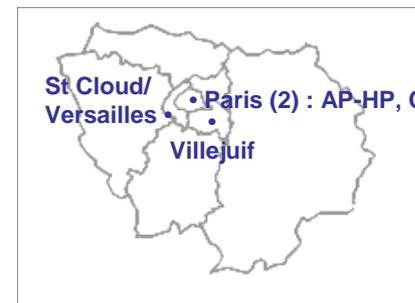
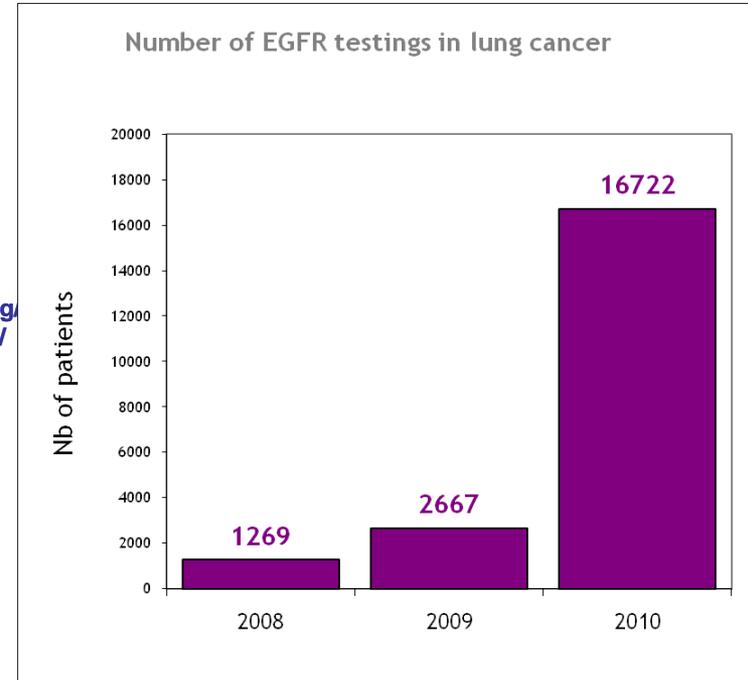
# → IPASS OS



## → EGFR : historique



# → 28 plateformes INCa



# → Cancer bronchique

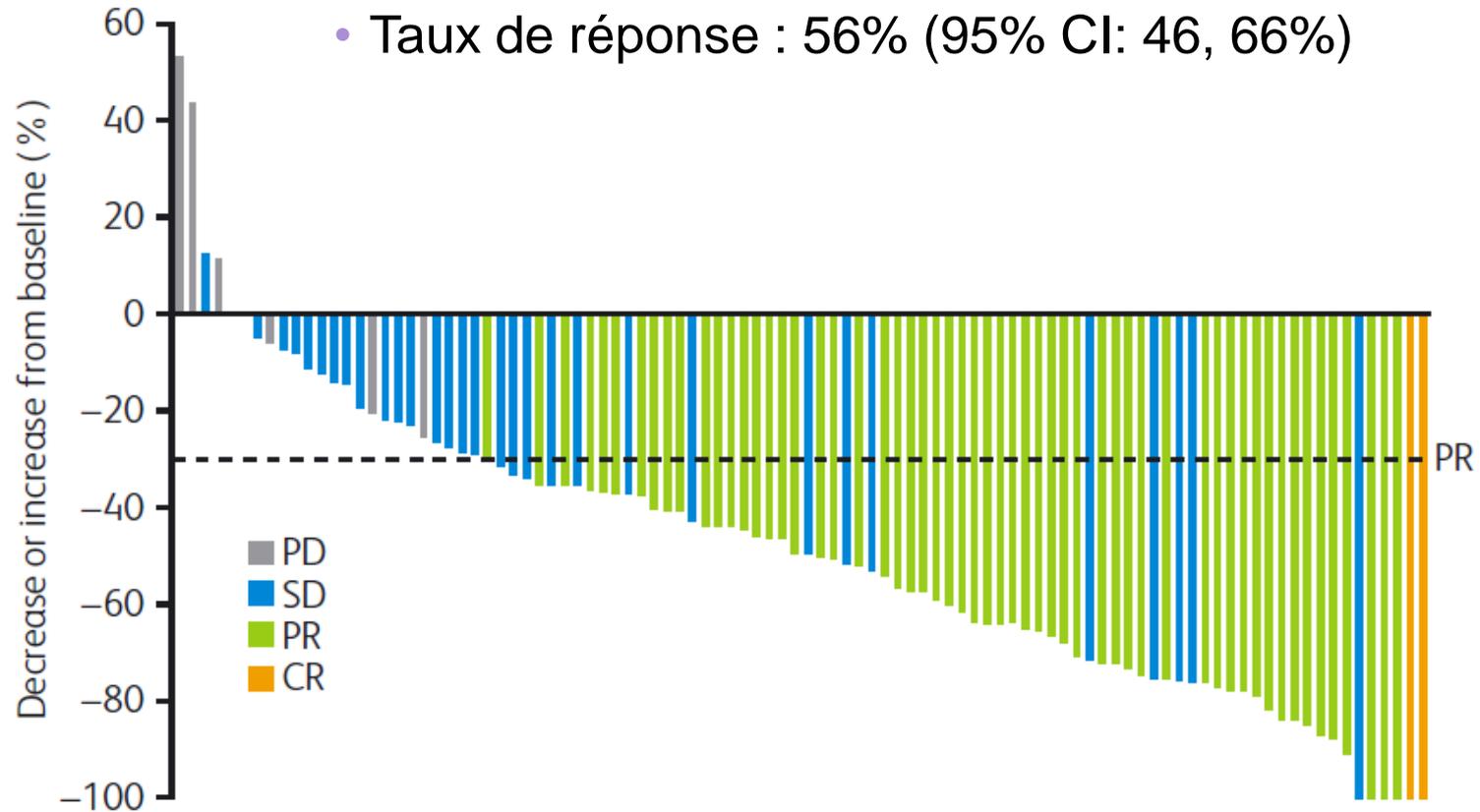
## CBNPC : anomalies clés



a sensible aux inhibiteurs EGFR  
b résistant aux inhibiteurs EGFR  
c sensible aux inhibiteurs de Pi3K ?  
d sensible aux inhibiteurs d'ALK  
e sensible aux inhibiteurs d'HER2



## → Réponse au Crizotinib (105 patient EML4-ALK+)



PD: progressive disease SD: stable disease PR: partial response CR: complete response

## → Phase III trial with Crizotinib

### PROFILE 1007

#### Key entry criteria

- Positive for ALK by central laboratory
- 1 prior chemotherapy (platinum-based)

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

Crizotinib 250 mg BID (n=159)  
administered on a continuous  
dosing schedule

Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> or  
docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=159)  
infused on day 1 of a 21-day cycle

#### Endpoints

1°: PFS (ITT population)

2°/Exploratory:

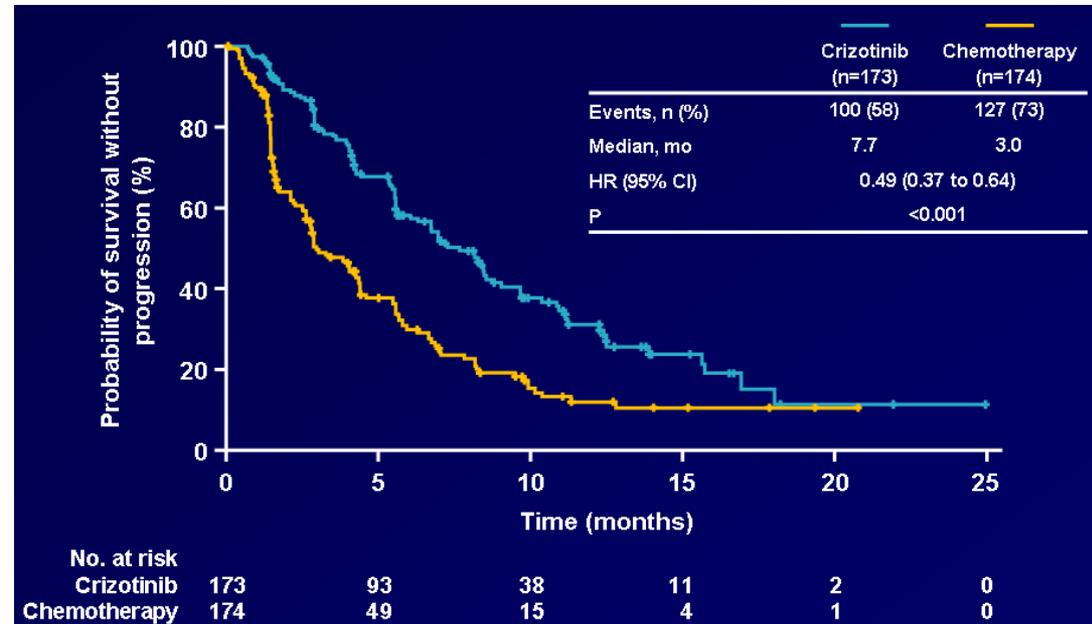
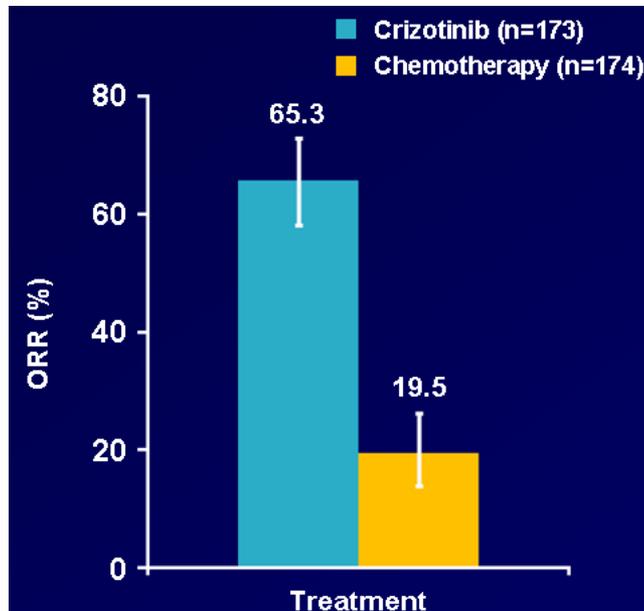
OS (ITT population)

→ **US first**

- **INCLUSIONS ETUDE PROFILE 1007  
TERMINEES  
-  
CRIZOTINIB  
ACCESSIBLE EN FRANCE  
VIA UNE ATU**

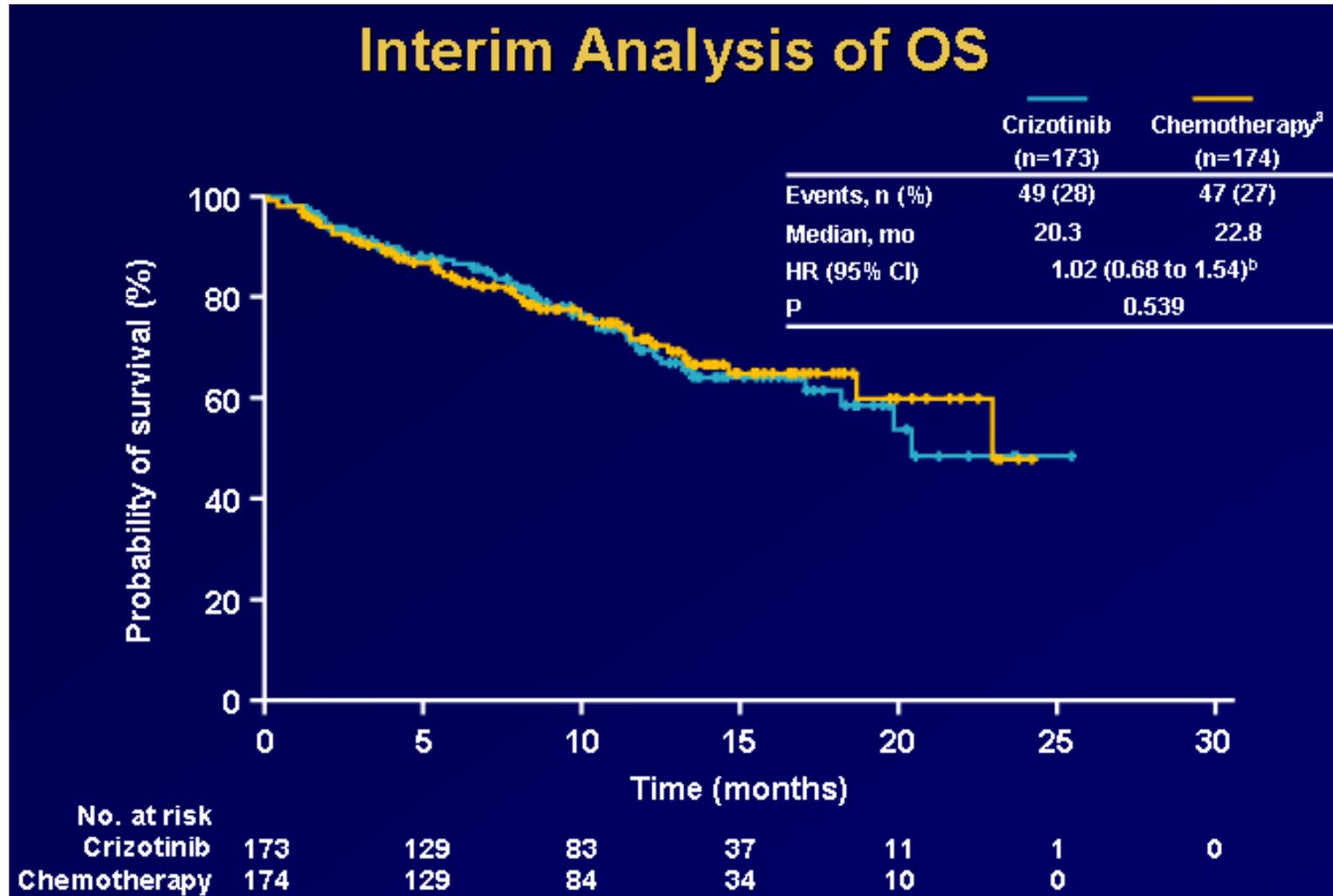
## → PROFILE 1007

### Pemetrexed vs. pemetrexed/docetaxel

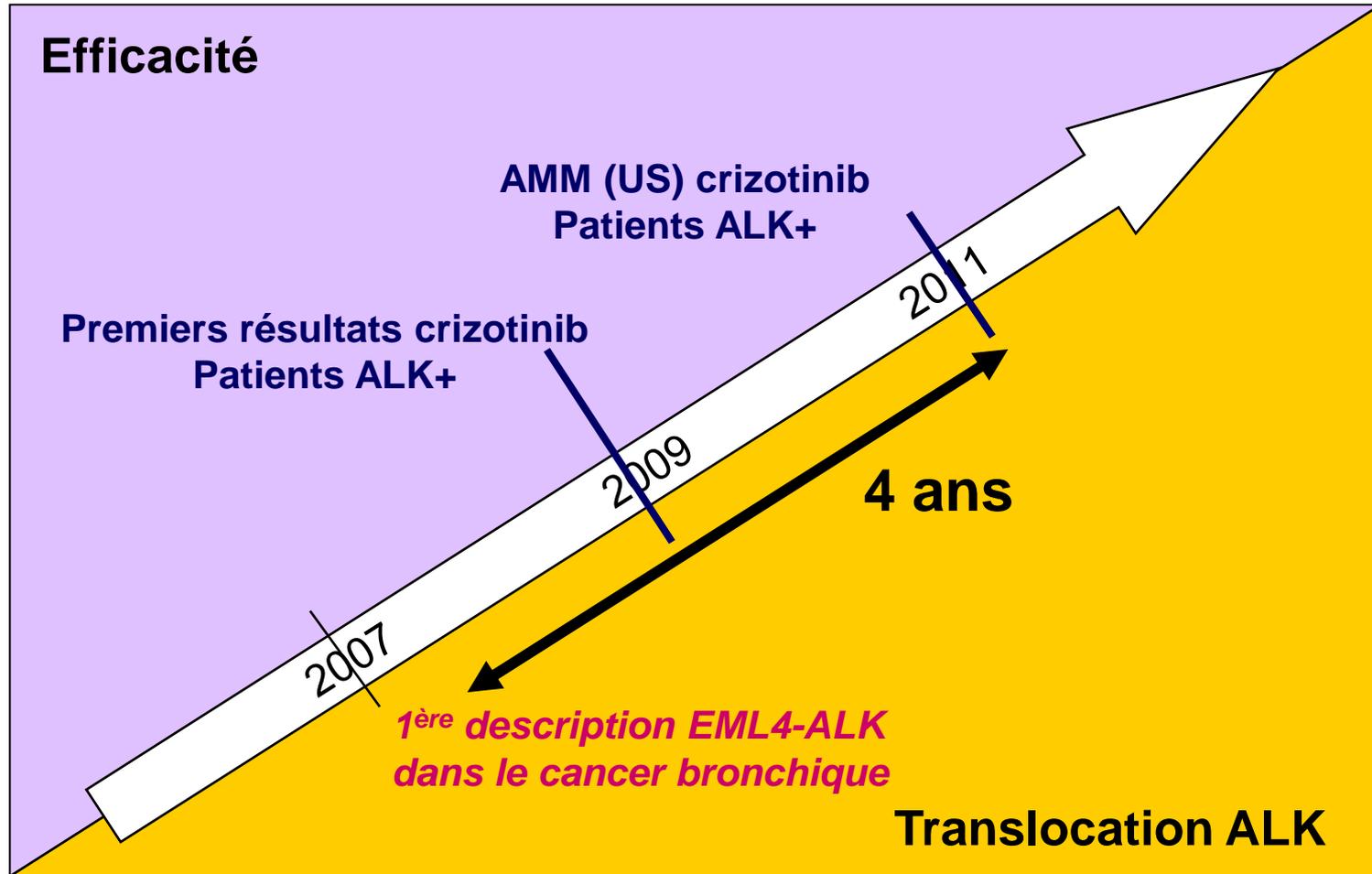


- PFS is improved by 4,7 months (HR of 0,49)

## → PROFILE 1005 : OS



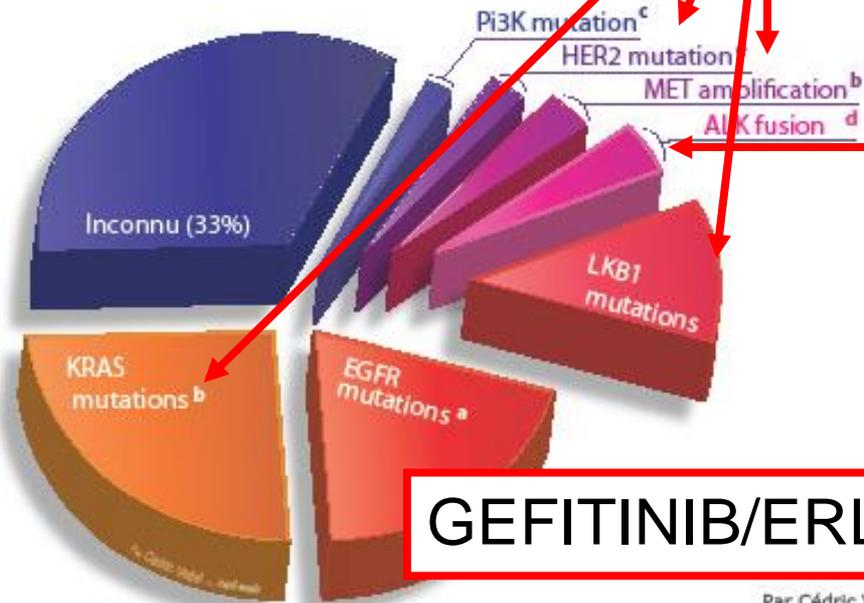
## → ALK en perspective



# → Cancer bronchique

UN TRAITEMENT  
A LA CARTE ?

CBNPC : anomalies clés



CRIZOTINIB

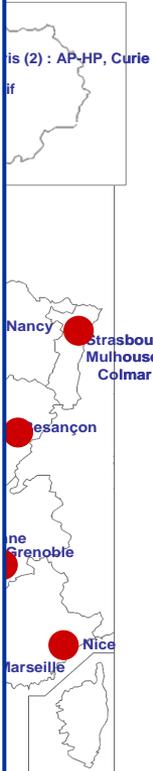
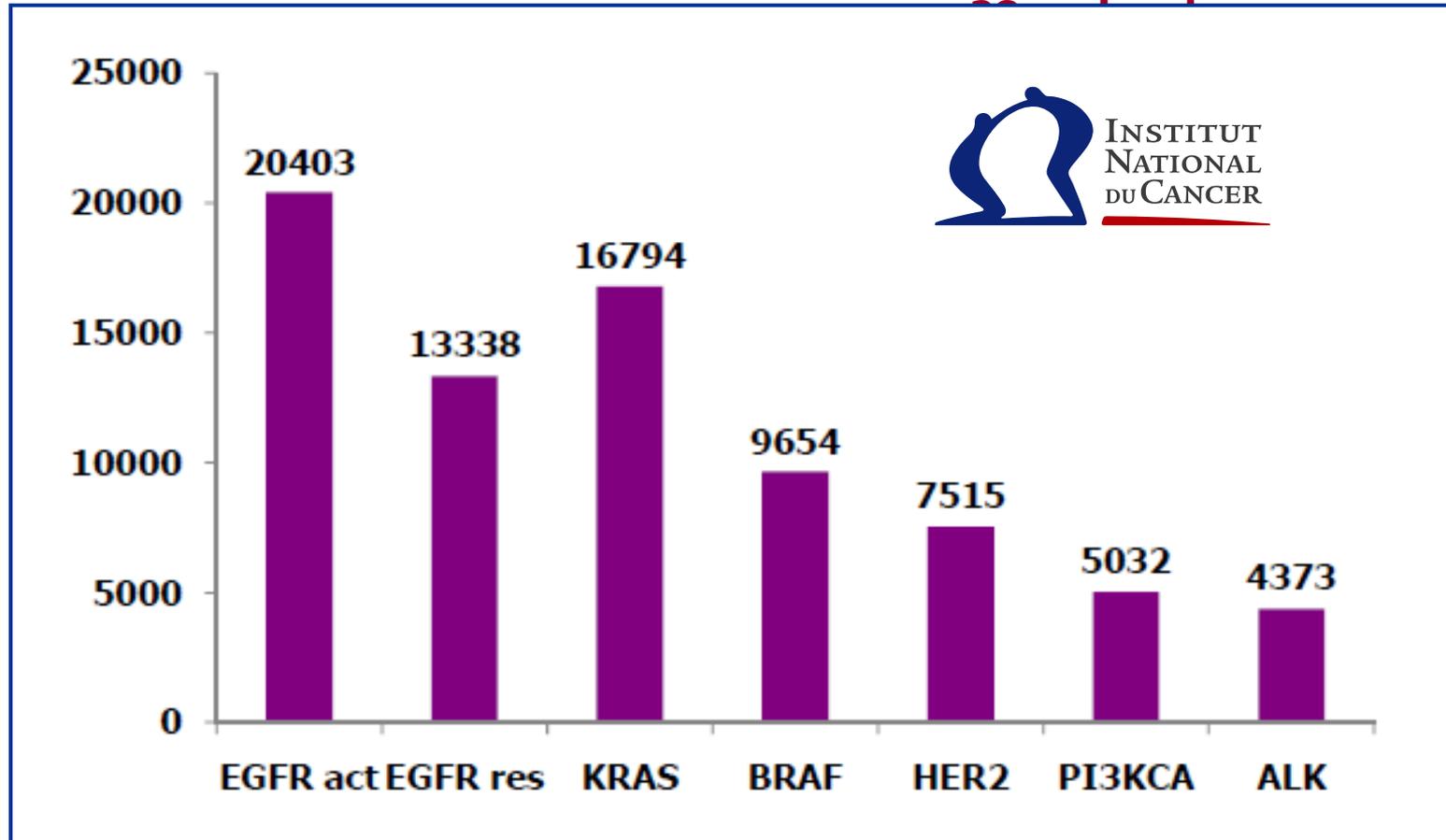
GEFITINIB/ERLOTINIB

Par Cédric Verjat  
Ced-web

- a sensible aux inhibiteurs EGFR
- b résistant aux inhibiteurs EGFR
- c sensible aux inhibiteurs de Pi3K ?
- d sensible aux inhibiteurs d'ALK
- e sensible aux inhibiteurs d'HER2

## → *Biomarqueurs*

# Incidence en France - 2011



→ Je veux un traitement à la carte.  
Quel biomarqueurs ?  
Et pour tous les jours ?



## → Qu'est qu'une RCP moléculaire?

- **Acteurs :**
  - Oncologues, radiothérapeutes, biologistes-chercheurs, pharmaciens et anatomopathologistes.
- **Compte rendu : meilleur traitement médical individualisé**
- **Patients atteints de cancers du poumon non à petites cellules avancés ou métastatiques, ayant déjà reçu un ou plusieurs traitements médicaux.**
- **Une réunion par mois**

→ **MSN : un essai thérapeutique... biologique**

**Plateformes INCa**

**Mutations**  
EGFR, KRAS  
BRAF, HER2,  
PI3KCA

**FISH**  
ALK

**Financement INCa**

**Plateforme IGR**

**CGH**  
  
+/-

**FISH**  
HER2  
FGFR1  
MET

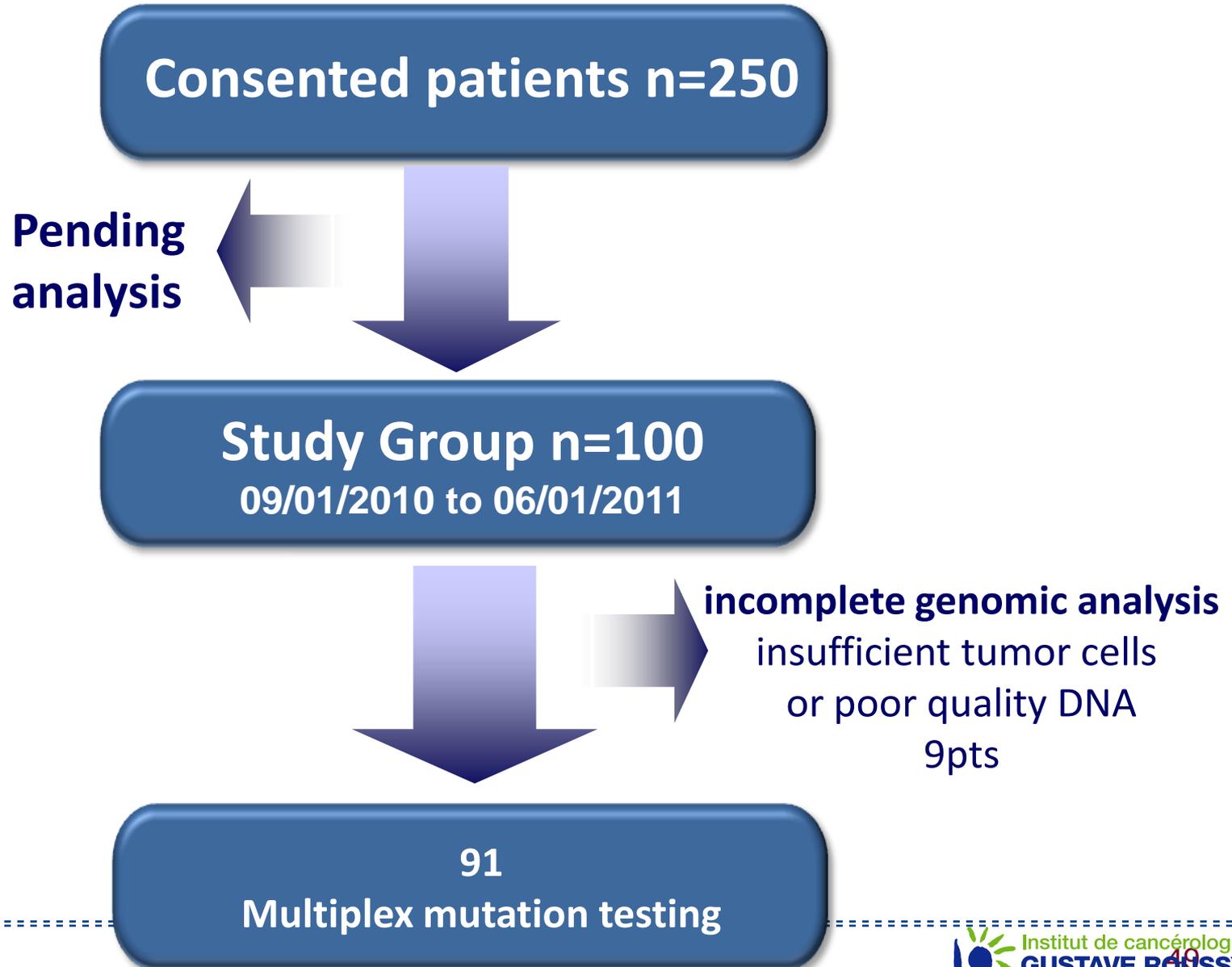
**Financement IGR  
+ partenariat  
Industrie**

**Plateforme IGR**

**Mutations**  
MET, AKT1, FGFR2,  
FGFR3, CTNNB1,  
NRAS, TOP1, TOP2A,  
STK11, PTEN, FLT3,  
FCGR2A, FGFR4,  
FGFR2, TSC1, TSC2,  
PTEN, ERCC1,  
ERBB4, KDR, ALK,  
PDPK1

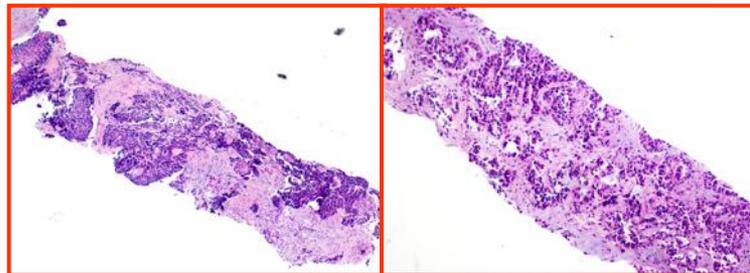
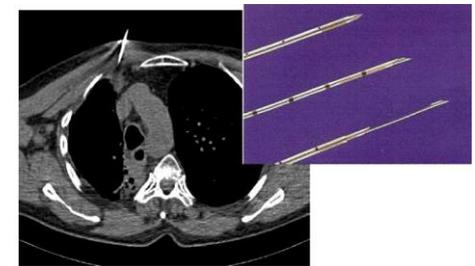
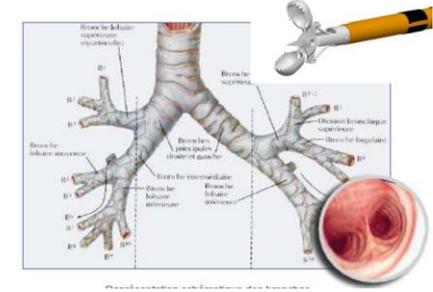
**Financement IGR  
+ Europe (FP6)**

→ MSN enrollment as of May



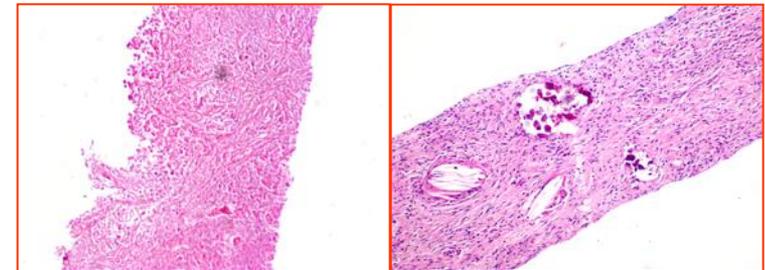
# → Tumor samples

Source of diagnosis	
Bronchoscopy	48
CT scan guided biopsy	39
Surgical biopsy	4
Other	9



Squamous Cell Ca    Adenocarcinoma

## Adequate Biopsies



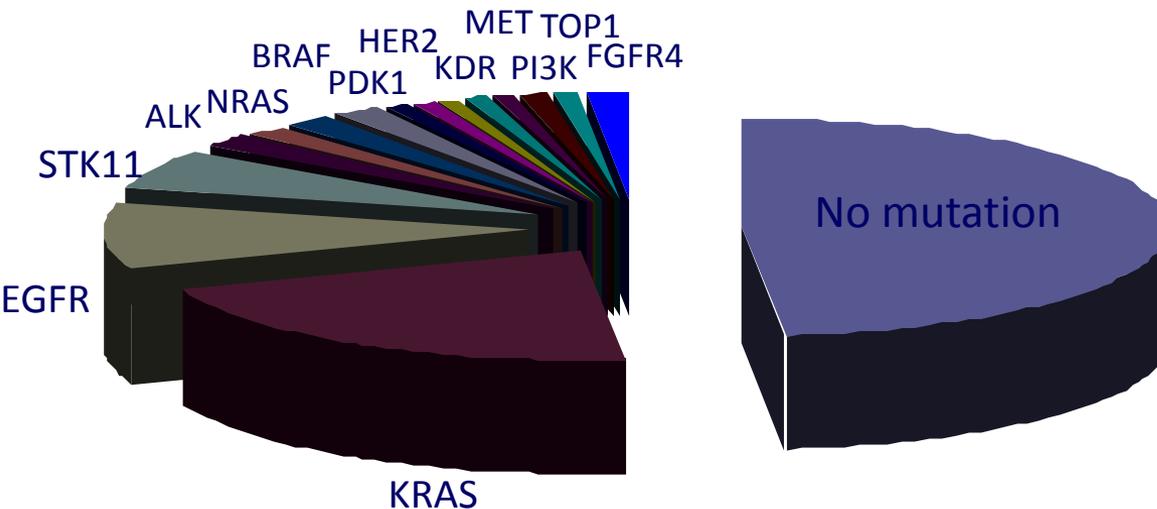
Necrosis    Fibrosis

## Inadequate Biopsies

## → Incidence of single driver mutations

### Mutation found in 52%

- No mutation detected 48%
- KRAS (24%)
- EGFR (11%)
- STK11( 7%)
- ALK -EML4 (2%)
- NRAS (2%)
- BRAF (2%)
- PDK1 (2%)
- HER2 (1%)
- KDR (1%)
- MET (1%)
- PI3K (1%)
- TOP1 (1%)
- FGFR4 (1%)
- FGFR1 (amplification) (1%)
- ALK amplification (2%)



#### Squamous cell carcinoma (18pts) mutation in 22%

- 1 KRAS mut
- 1 STK11 mut
- 1 PDK1 mut
- 1 FGFR1 amplification

# → Treatment

91

Multiplex mutation testing

48 (52%)

Driver mutations found

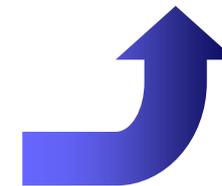
20 (42%)

Received therapy targeted to Specific mutation

10 - erlotinib/gefitinb

10 - clinical trial of agent for identified mutation

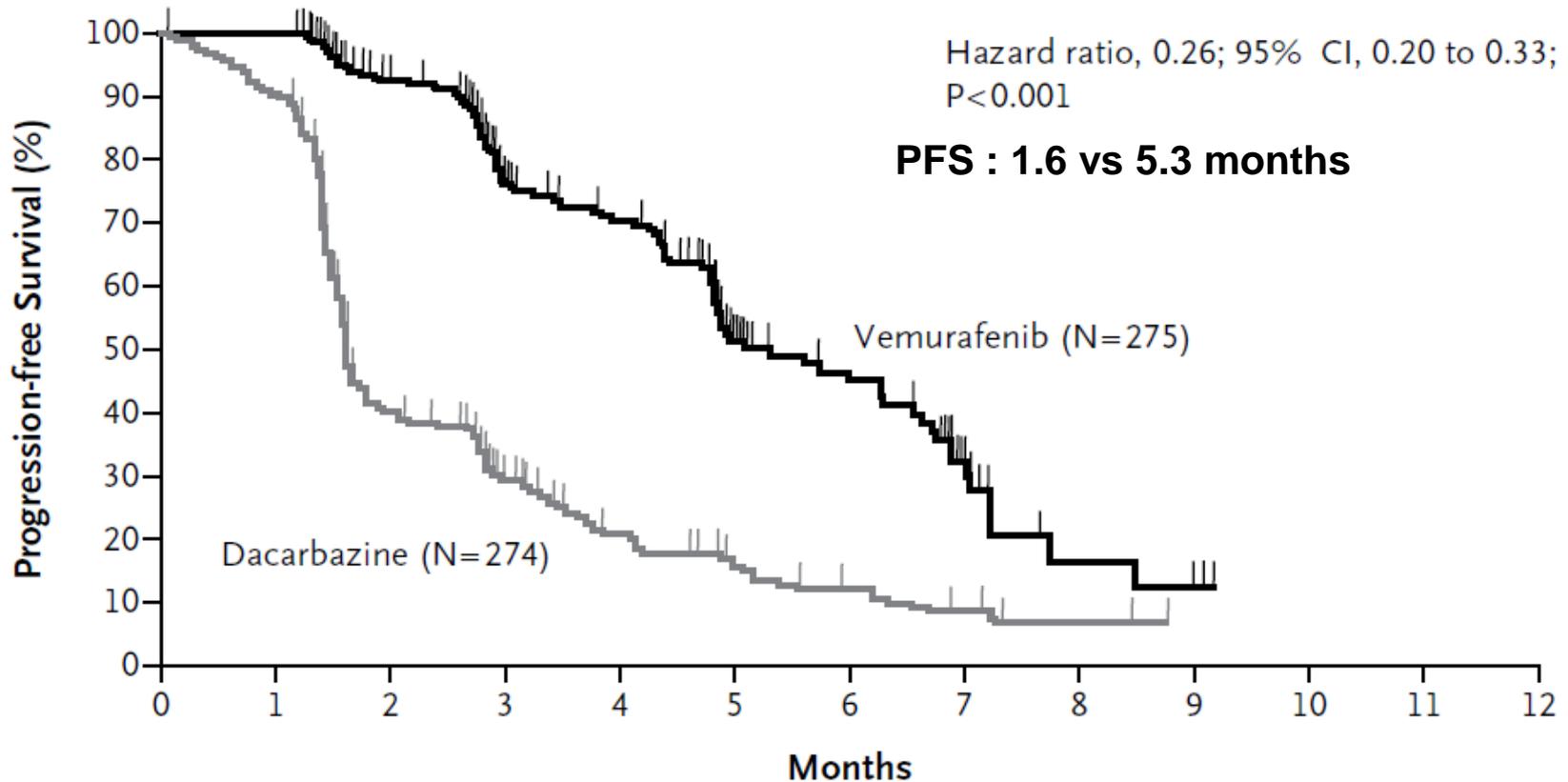
Druggable Target	Class	Drug
KRAS mut	MEKi	GSK1120212
	Pi3Ki	PF-04691502
BRAF V600E	RAFi	GSK2118436
	Pi3Ki	PF-04691502
HER2 mut/ampl	HER2i	PF-00299804 BIBW2992
NRAS	Pi3Ki	PF-04691502
	MEKi	GSK1120212
PTEN	Pi3Ki	BKM120
PI3KCA1 or PDPK1	Pi3Ki	PF-04691502
	Pi3Ki	BKM120
FGFR mut/ampl	FGFRi	AZD4547
LKB1 or STK11	LKB1i	CC-223
ALK	Meti	PF 02341066
MET mut/ampl	METi	ARQ197
		Crizotinib



April 2012

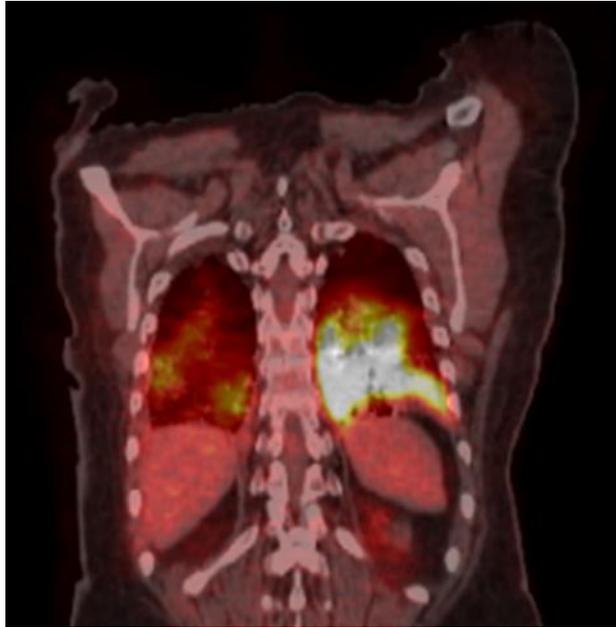
Protocols linked to specific molecular lesions detected

# → Melanome V600E BRAF mut et Vemurafenib

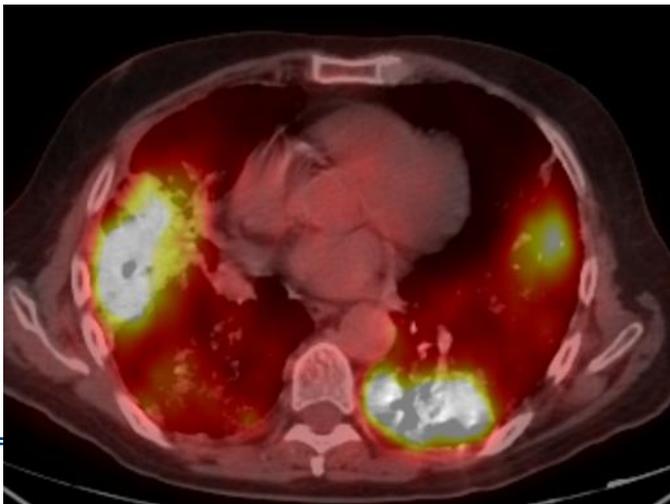


### No. at Risk

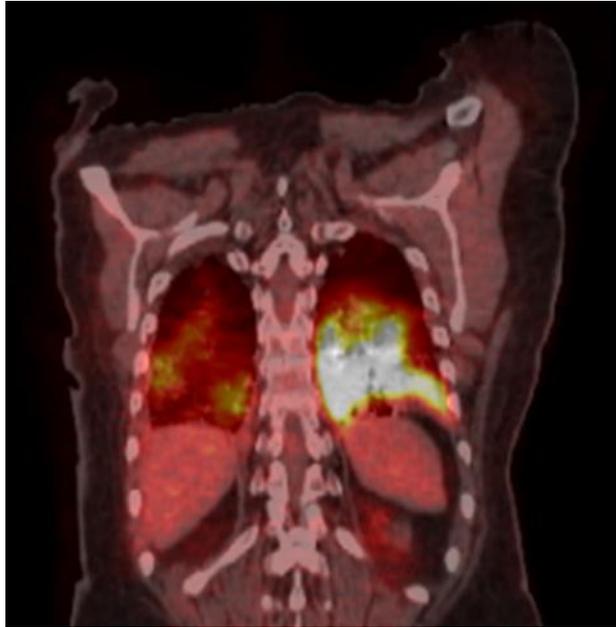
Dacarbazine	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0	0
Vemurafenib	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0



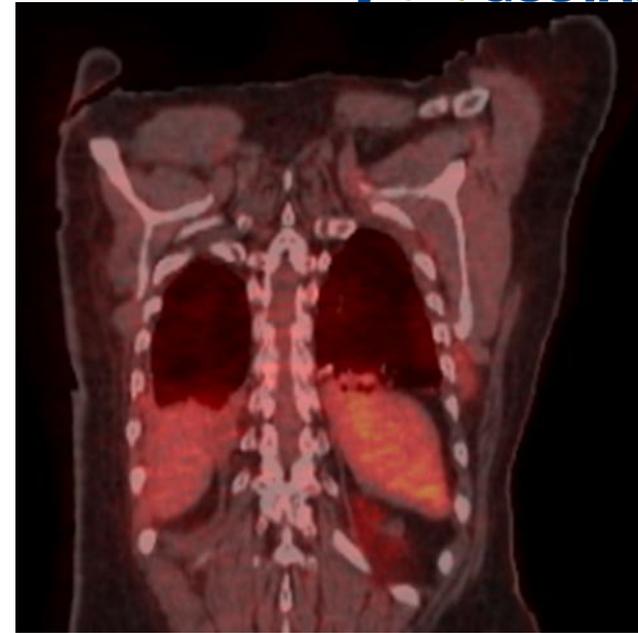
31/05/12



- **Homme 68 ans**
- **Tabagisme 60 P/A**
- **Urologue**
  
- **Mut BRAF V600E**
  
- **Janvier à Octobre 2010**
  - **Pemetrexed Cisplatine  
Bevacizumab 6 cycles**
  - **Pemetrexed  
Bevacizumab  
maintenance**



31/05/12

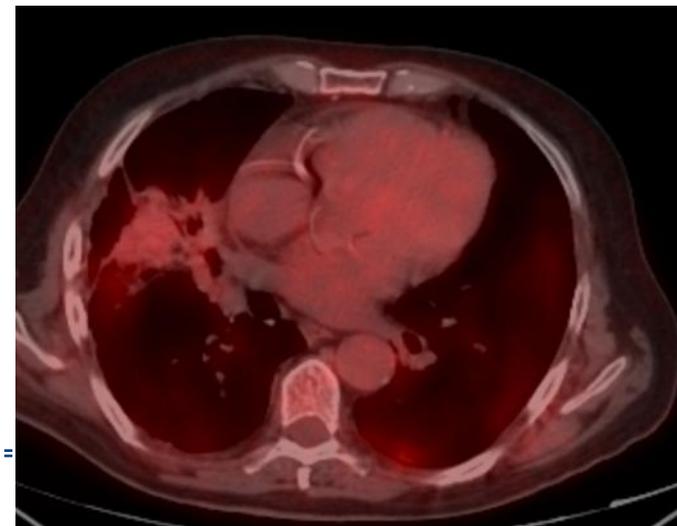
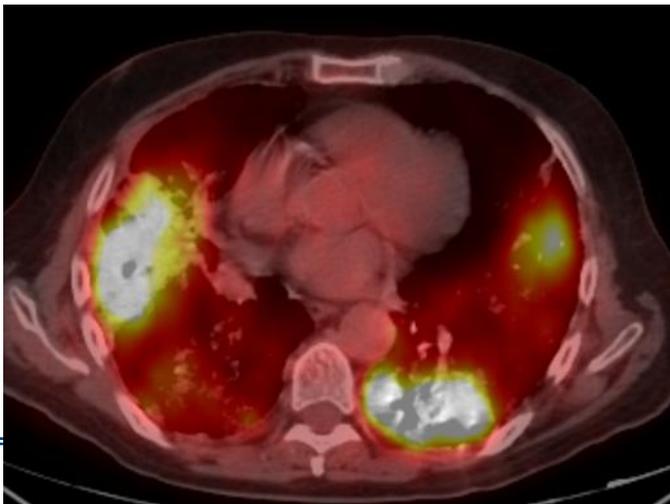


19/06/12

**Vemurafenib started 03/06/12**

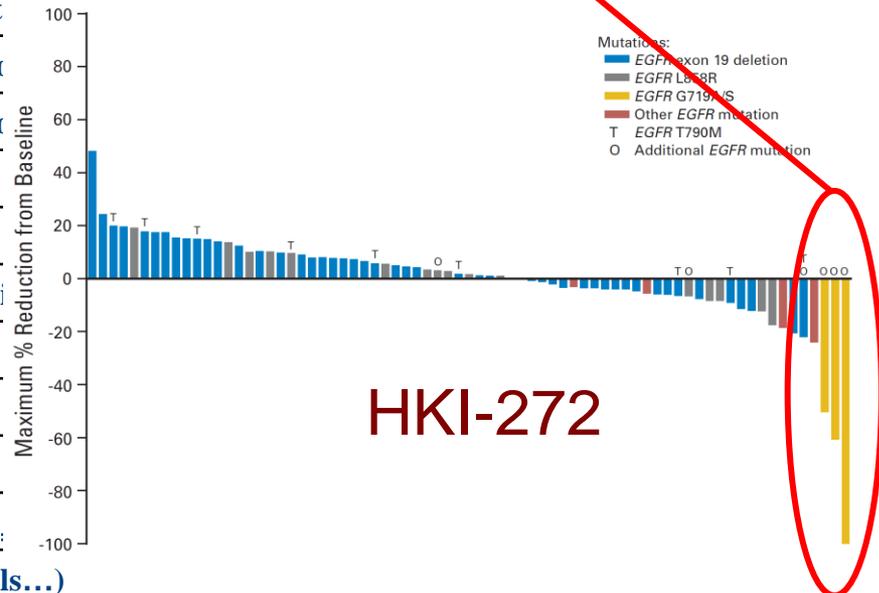
**+ 4 kg**

**SaO2  
89%  
to  
96%**

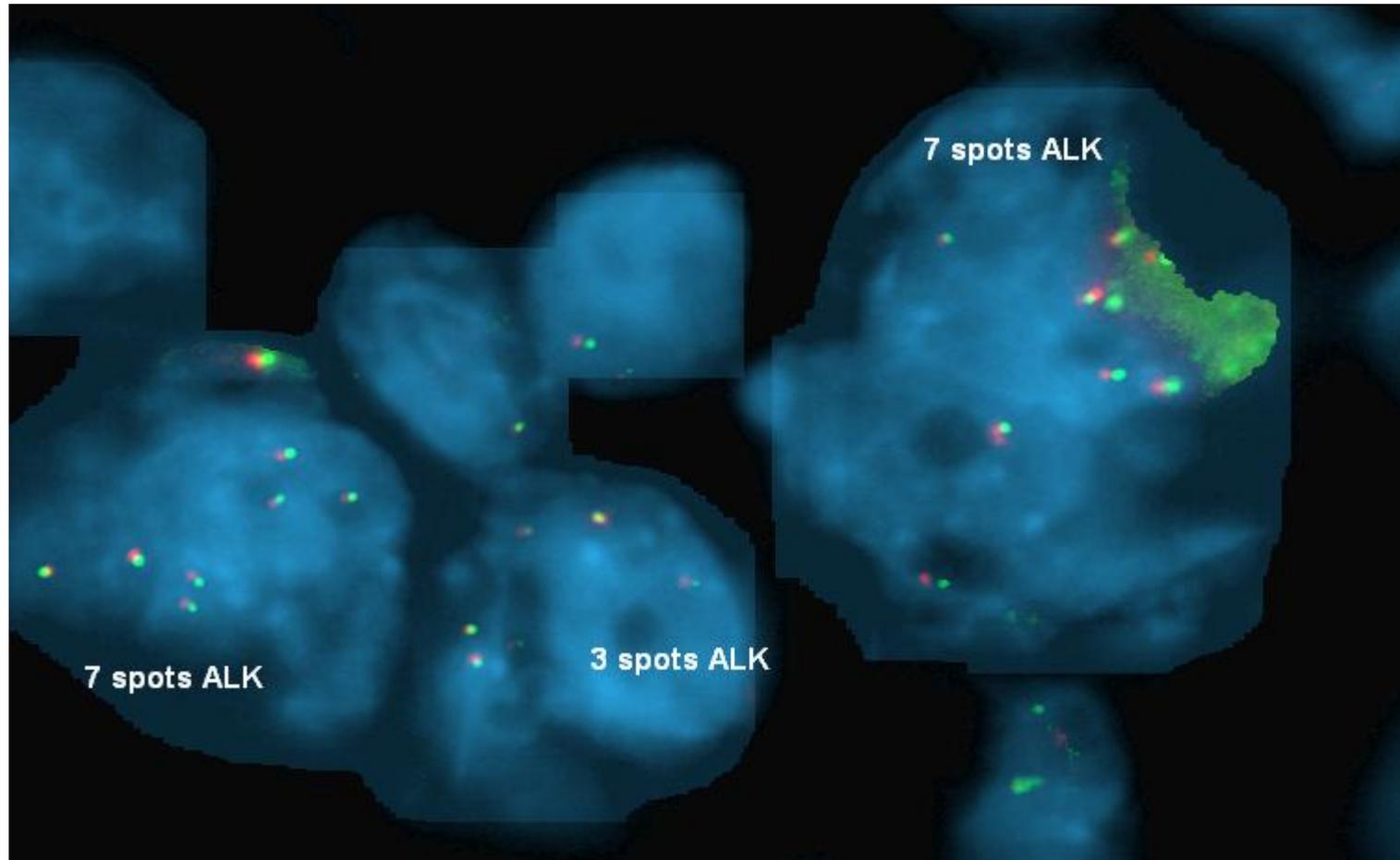


# → ATU??

Absence	52
Exon 18 mut (silence)	1
Ppolymorphisme exon 20	73
Del l'exon 19	10
Double mutation exon 18 (E709K) et exon 21 (L858R)	1
Double mutation exon 18 (I706Y) et exon 21 (L858R)	1
Double mutation exon 18 (T725M) et exon 21 (L858R)	1
Double mutation exon 19 et 20	1
Double mutation exon 20 (S768I et V774M)	1
Double mutation exon 21 (L858R et L858M) + polymorphisme exon 20	1
Double mutation exon 21 (L858R et	1
Mutation de l'exon 21 (A864T) et po	1
Mutation de l'exon 21 (L858R) et po	2
Mutation exon 19 et 20	1
Mutation exon 20 (Q787Q)	1
Mutation exon 20 (T790M) et délét	1
Mutation exon 21	1
Mutation exon 21 (L858R)	7
Mutation exon 21 (L861Q)	1
Polymorphisme R836R exon 21	1
Not done (no tissue, not enough cells...)	44

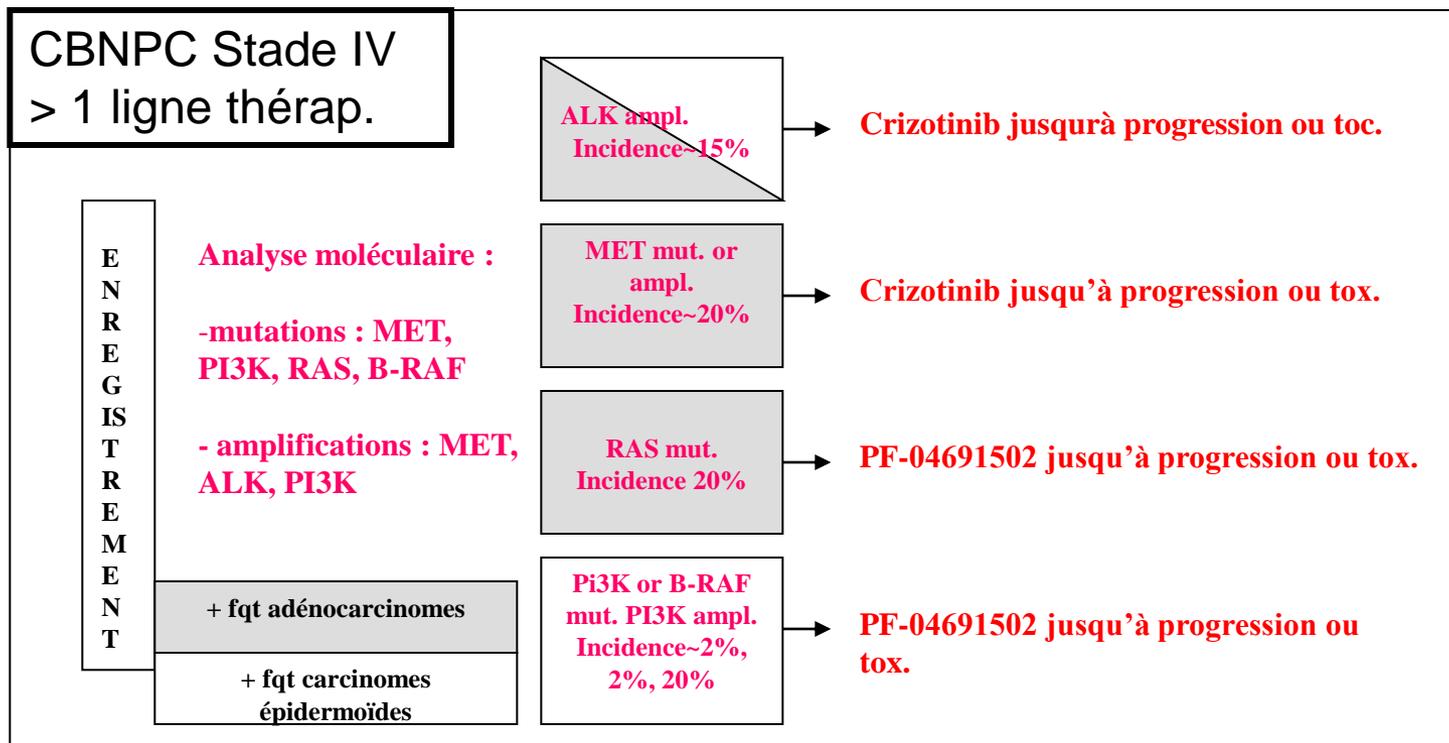


## Amplification d'ALK: une nouvelle entité ?



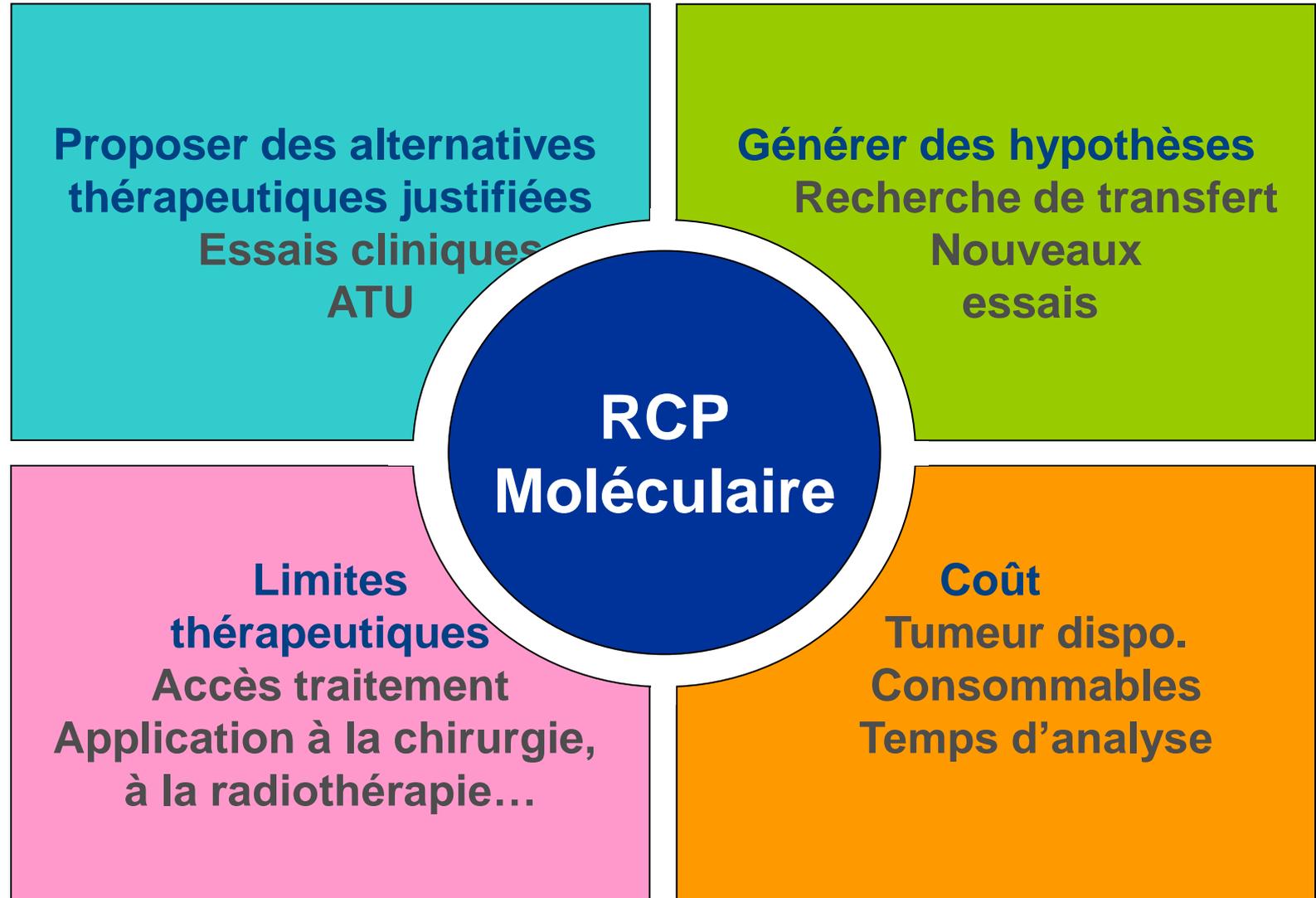
# MATCHLUNG

→ Molecularly Adapted Treatment with Crizotinib or PF-04691502 in Heavily pretreated advanced non small cell LUNG cancer



**Hypothèse : ratio PFS 2 (MATCHLUNG) / PFS 1 (LIGNE PRECEDANTE )  
 >1.3; chez > 24% pts**

# Attente patients/société



**Rigueur scientifique**