



# Les grands changements dans **le traitement** du cancer broncho-pumonaire

Gérard ZALCMAN

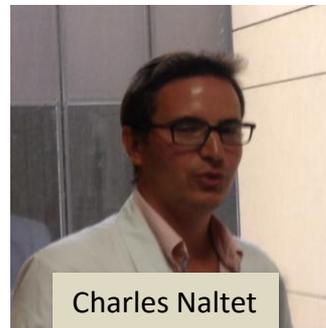
Service d'Oncologie Thoracique & CIC 1425-CLIP<sub>2</sub> Paris-Nord,  
Hôpital Bichat-Claude Bernard,  
Université Paris-Diderot



Valérie Gounant



Solenn Brosseau



Charles Naltet

# Déclaration d'intérêts

- Investigateur d'essais cliniques de phases I, II & III des laboratoires Lilly, GSK, Roche, MSD, Merck-Serrono, Pfizer, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, Pierre Fabre, Borhinger, BMS, Novartis, **mais aucune rémunération à titre personnel**, l'ensemble des honoraires étant perçu par son Institution (CHU de Caen, Centre de Recherche Clinique puis GH Bichat, CIC), ou jusqu'en juin 2015 l'Association A.D.P, domiciliée au CHU de Caen, conformément à ses statuts.

## SUBVENTION ET AVANTAGES À TITRE COLLECTIF

Lilly, Roche, Pfizer, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, GSK, BMS, Amgen, Chugai, Pierre Fabre, Borhinger-Ingelheim, Merck-Serono, Chugai, Novartis, Janssen-Cilag (**Subventions Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique - IFCT, dont GZ a été président de 2011 à 2015**)

Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Clovis Oncology, Pfizer, Gsk-bio, Merck, Pierre Fabre: Honoraires pour advisory boards ou présentations versés à **l'Association pour le Développement de la Pneumologie** (ADP, CHU Caen)

## RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES À TITRE PERSONNEL

Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Pfizer, Merck, Pierre Fabre, Borhinger, BMS  
**(invitations congrès ASCO, ESMO, ERS, CPLF, WCLC)**

Honoraires pour participation à des conseils scientifiques/stratégiques (Boards), organisés par les Laboratoires Roche, Lilly, BMS, GSK-Bio, Aventis, Clovis Oncology, Pfizer, Borhinger-Ingelheim, Astra-Zeneca:

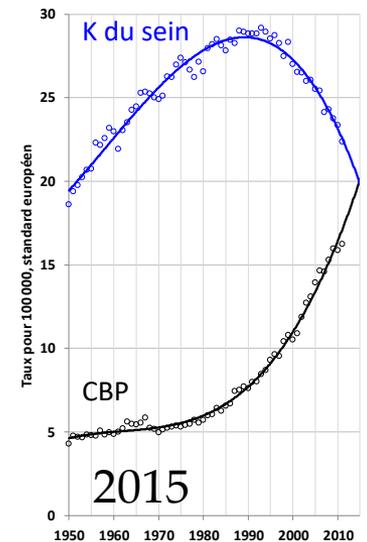
**le montant des sommes perçues ne dépasse pas 10.000 Euros sur les 10 dernières années;**

**MAIS l'auteur conformément à sa déontologie personnelle et celle de la SPLF, n'a jamais eu et n'aura jamais le moindre partenariat avec l'industrie du Tabac**

# Epidémiologie du cancer bronchique en France

- Incidence en 2011 (39 500) :
  - 27 500 cas diagnostiqués chez l'homme (23 500 en 2000)
  - 12 000 cas diagnostiqués chez la femme (3500 en 2000)
- 2<sup>ème</sup> à 3<sup>ème</sup> localisation de cancer la plus fréquente :
  - Pour la femme : 3<sup>ème</sup> après le sein, le colon rectum
  - Pour l'homme : 2<sup>ème</sup> après la prostate DEVANT le colon-rectum
- Prévalence en 2012, projection (46 000) :
  - Homme : 37 000 cas
  - Femme : 9 000 cas

**29 100 décès annuels en France**



## E1594 Schema

### Stratification

Performance status  
0-1 vs. 2

Weight loss in  
previous 6 months  
<5% vs. ≥5%

Disease stage IIIB  
or IV

Presence or absence  
of brain metastases

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

### Arm A: Cisplatin + Paclitaxel

Paclitaxel: 135 mg/m<sup>2</sup> over 24 hours, day 1  
Cisplatin: 75 mg/m<sup>2</sup> day 2  
3-week cycle

### Arm B: Cisplatin + Gemcitabine

Gemcitabine: 1,000 mg/m<sup>2</sup> days 1,8,15  
Cisplatin: 100 mg/m<sup>2</sup> day 1  
4-week cycle

### Arm C: Cisplatin + Docetaxel

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> day 1  
Cisplatin: 75 mg/m<sup>2</sup> day 1  
3-week cycle

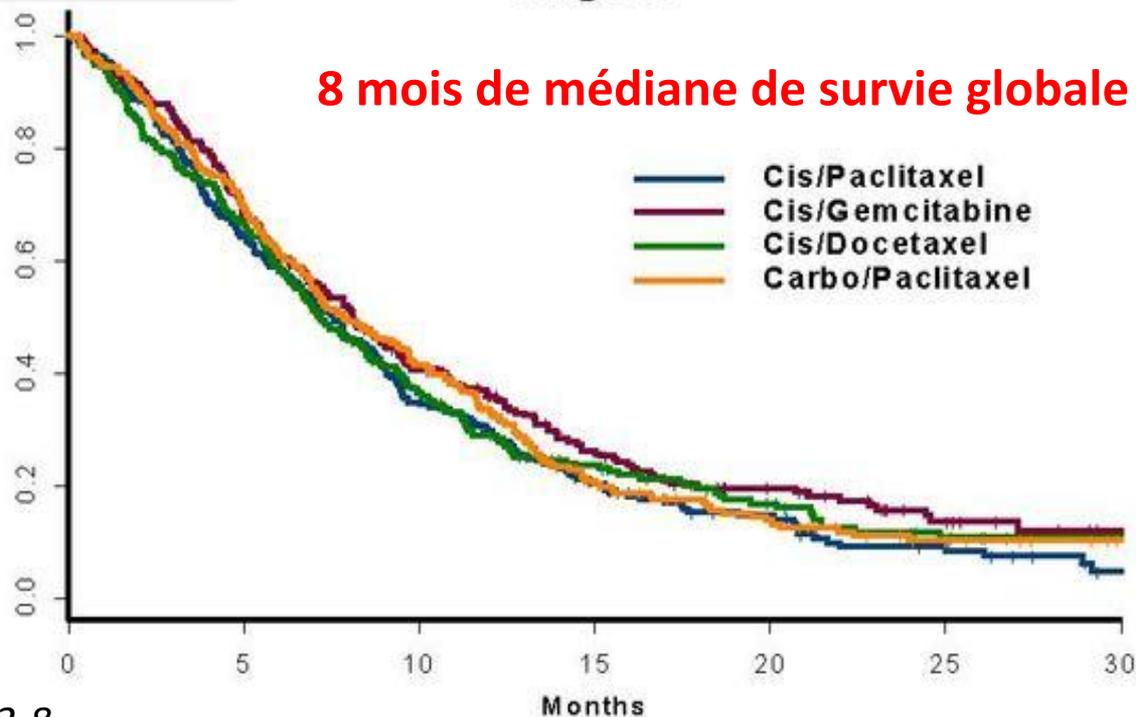
### Arm D: Carboplatin + Paclitaxel

Paclitaxel: 225 mg/m<sup>2</sup> over 3 hours, day 1  
Carboplatin: AUC 6.0 day 1  
3-week cycle

1594 ASCO plenary, 5/18/00-7

## Traitement des CBNPC métastatiques: ASCO 2001: la déprime !!!

### Survival by Treatment Group Stage IV



Mon cher Milou, la  
situation est  
grave !



# Un cap historique: Bevacizumab et CBNPC non-épidermoïdes



## Etude Phase 3

Paclitaxel-Carboplatine  
+/- Bevacizumab

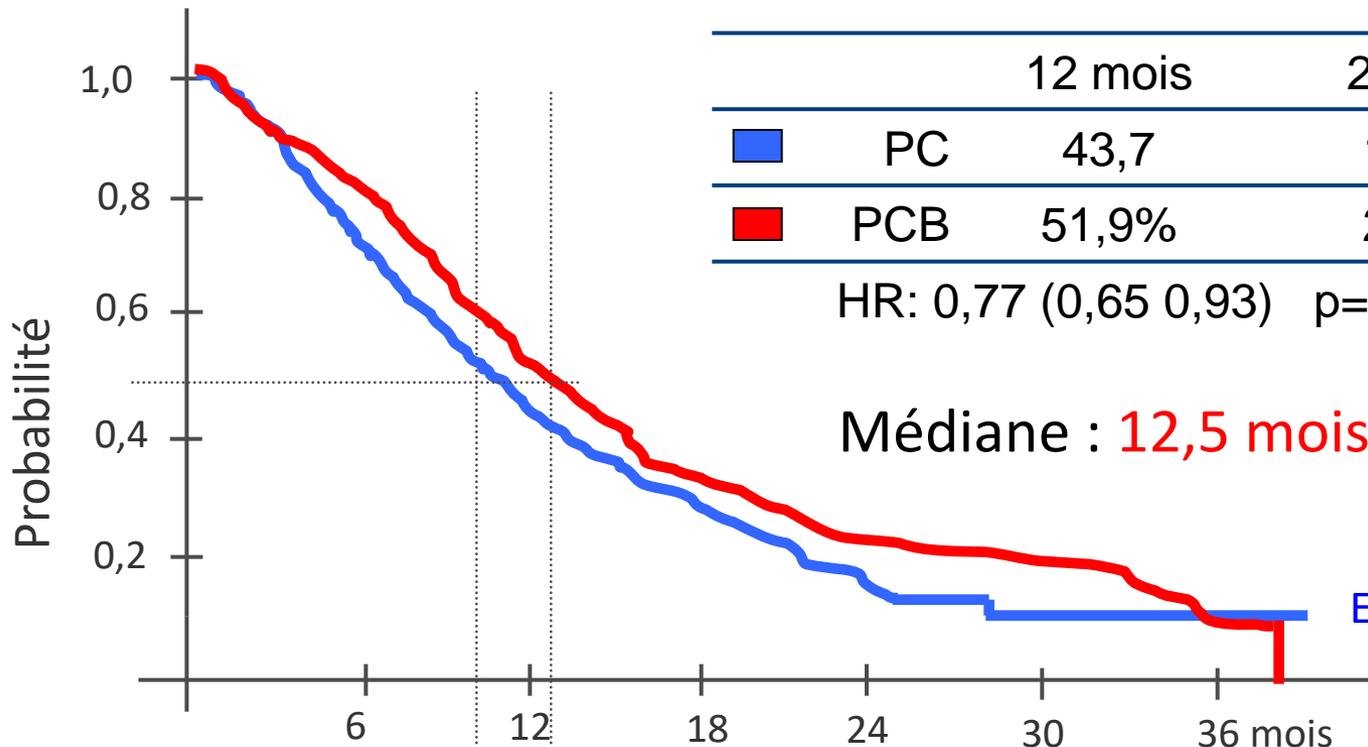
N=842

R

**PC = P 200 mg/m<sup>2</sup> + C AUC6**  
J1/J21x6

**PCB = PC + B 15 mg/kg J1/J21x6**  
(B continué après 6 cycles -> progression ou toxicité)

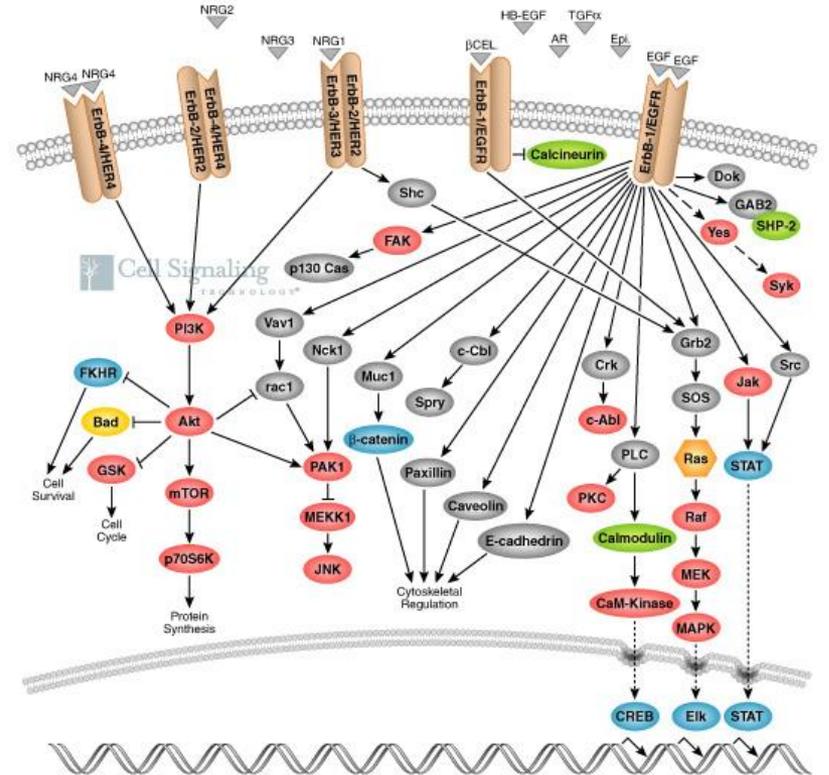
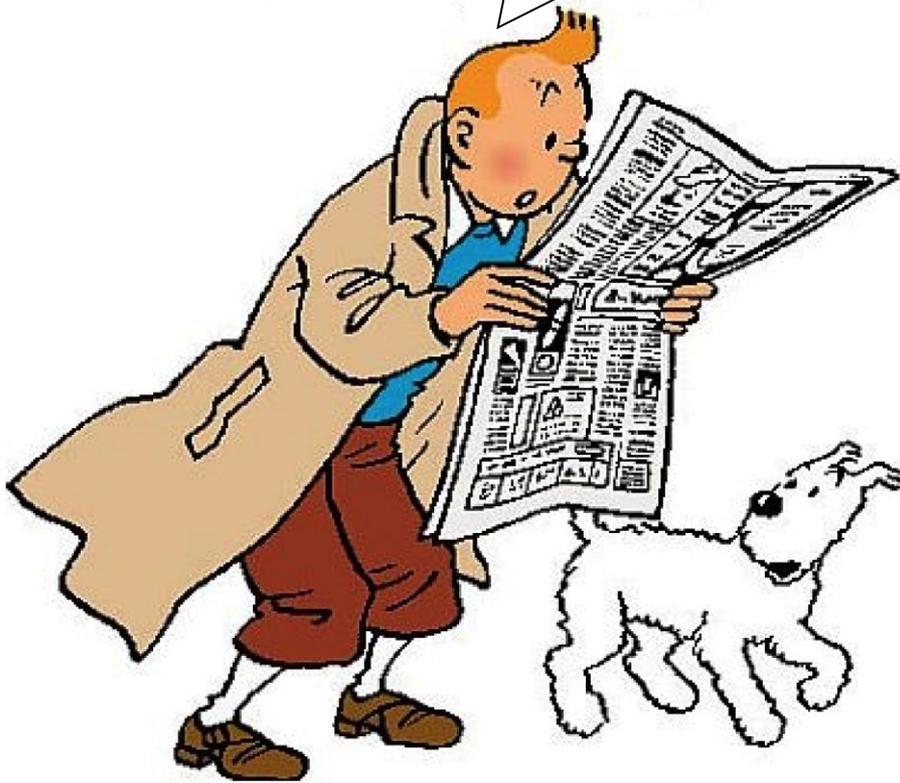
## Survie globale

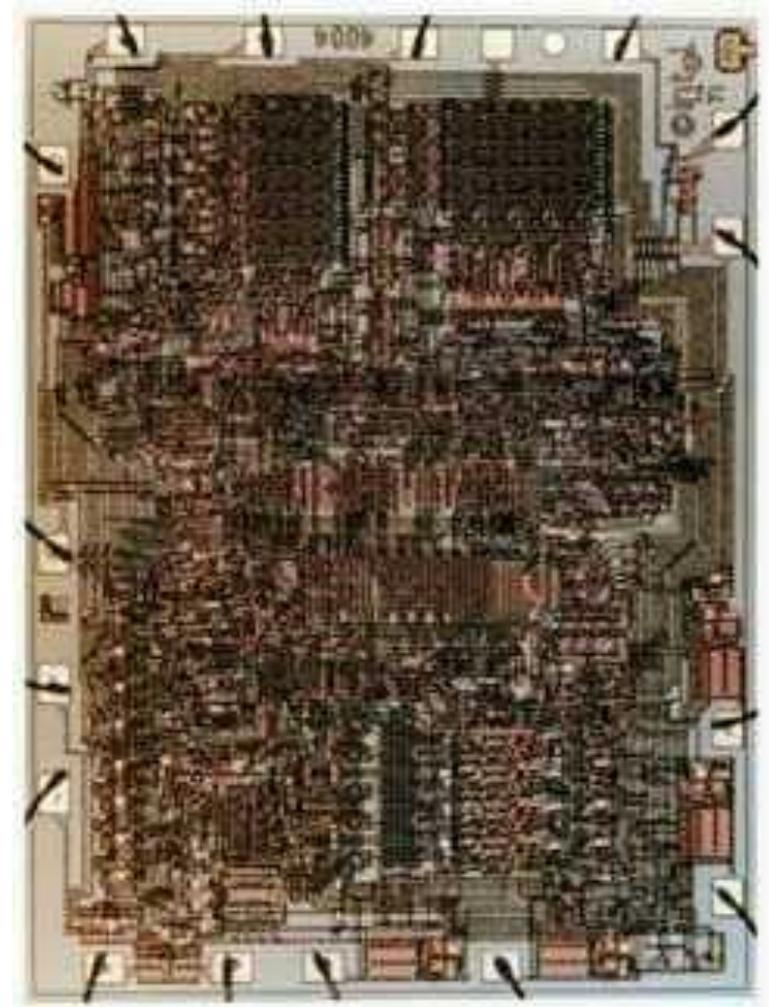
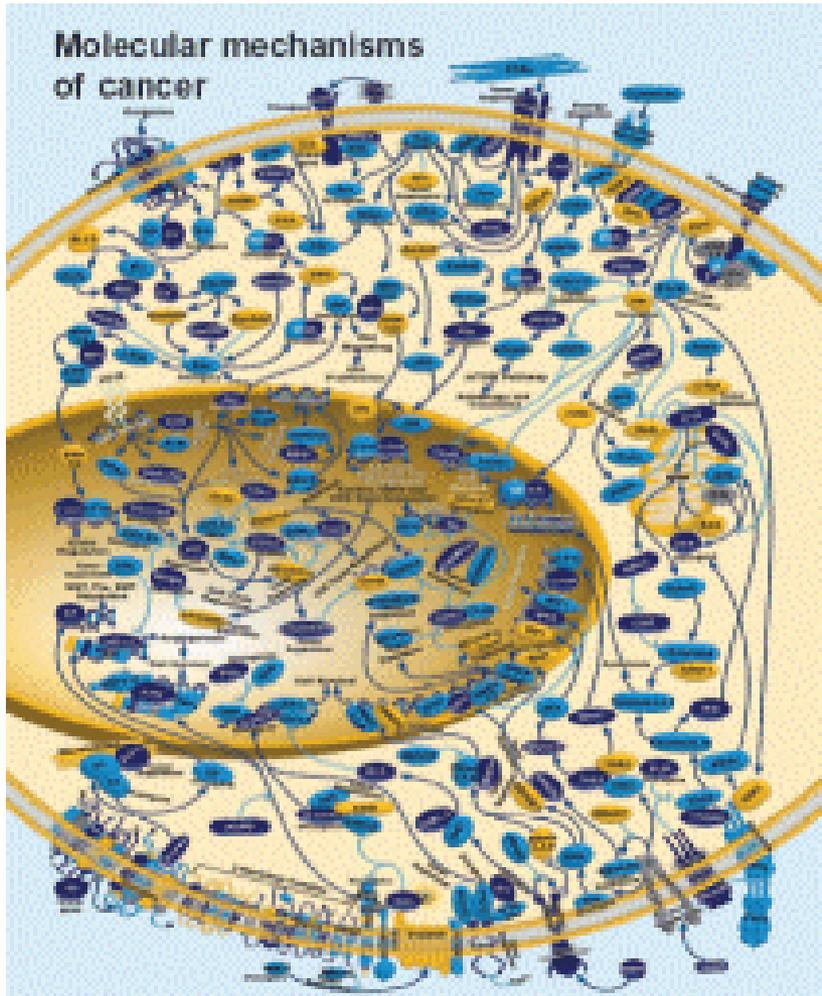


Enregistrement FDA= 2006

# The molecular dissection of human cancers...the good new of the 21<sup>st</sup> century

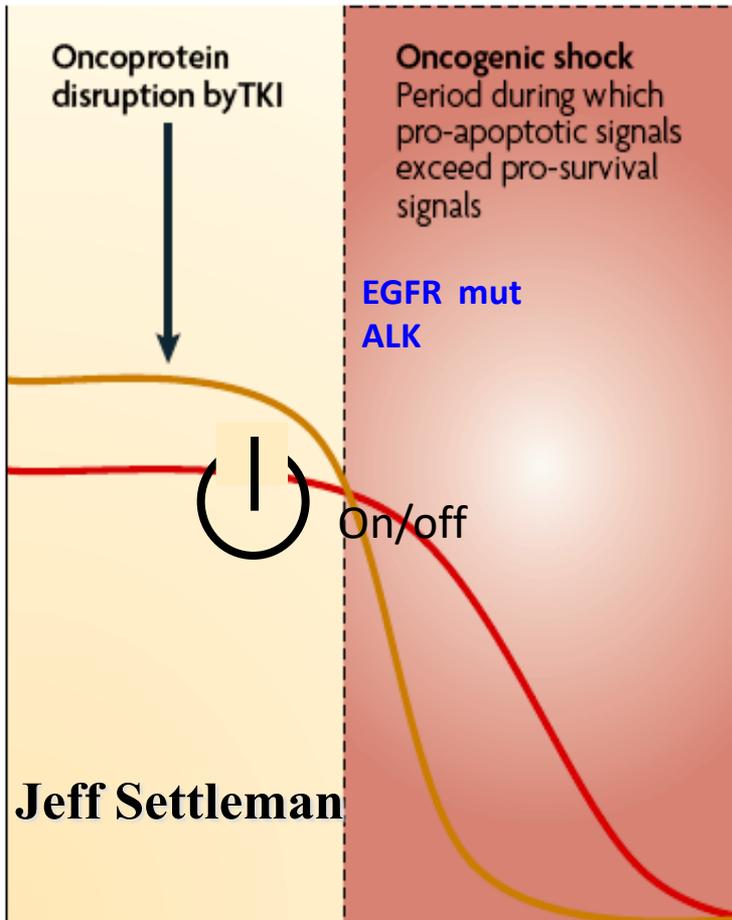
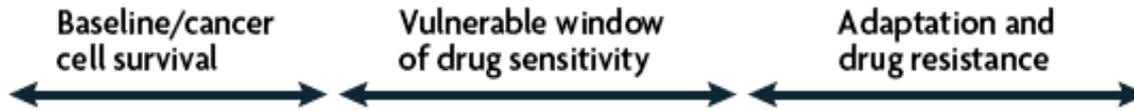
*Bonté divine !...*



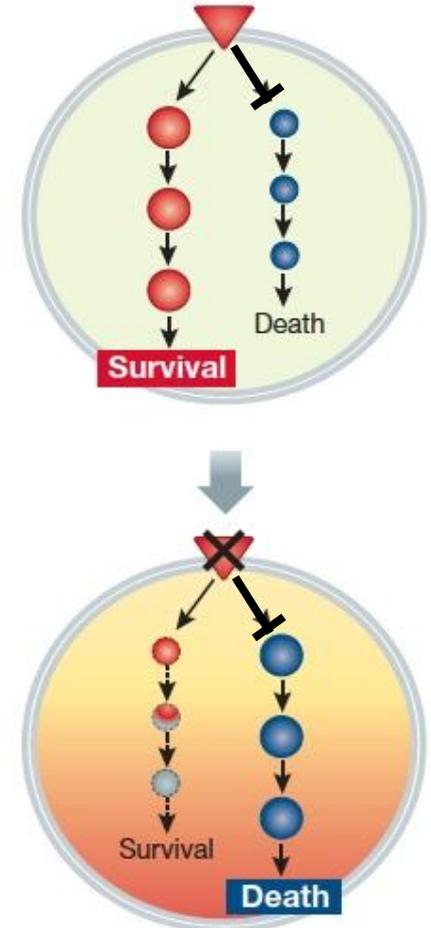


*Adapté de J. Mazières*

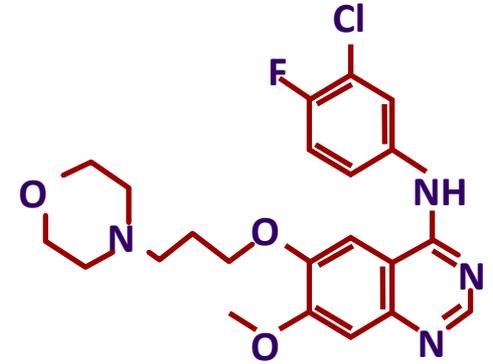
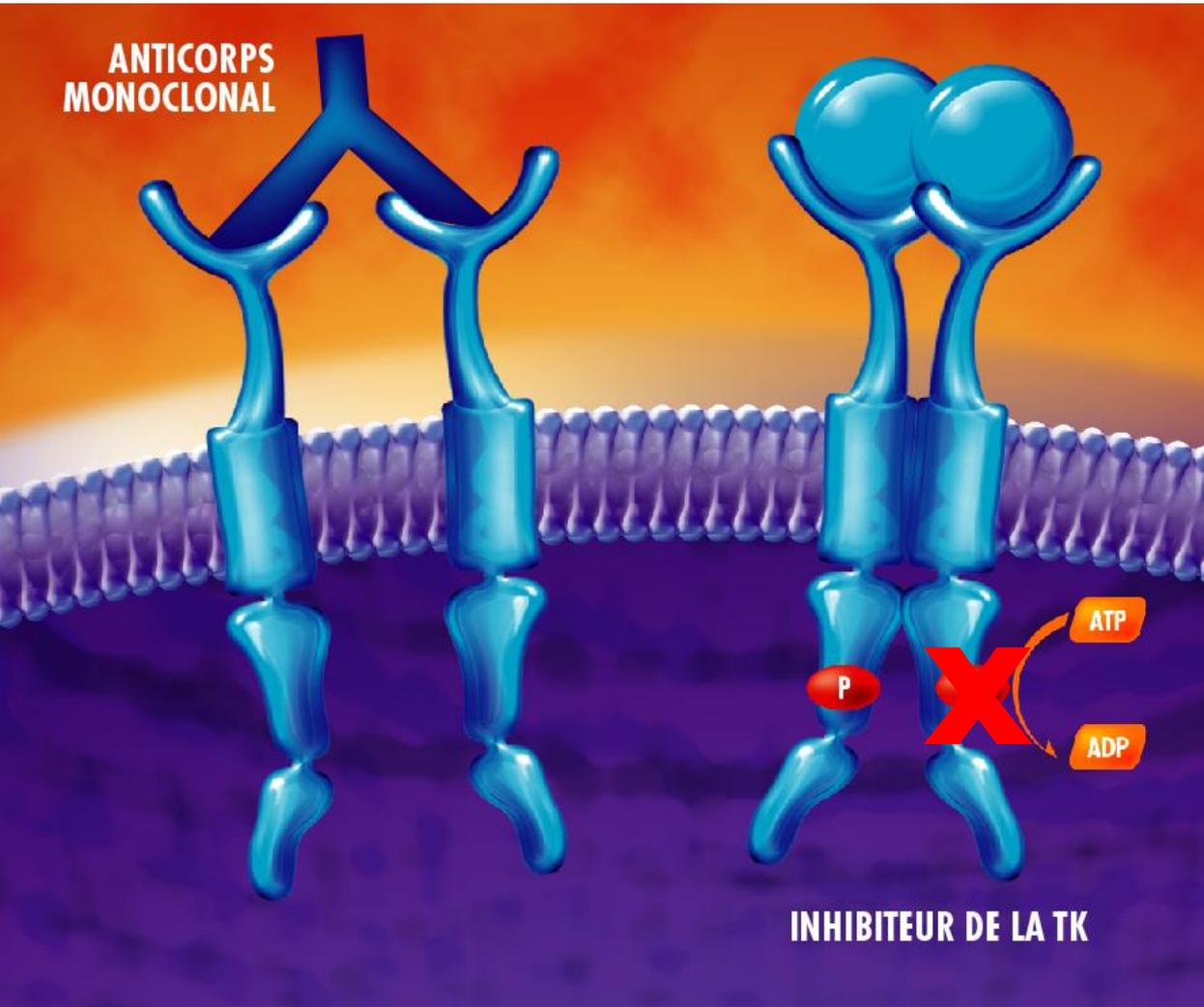
# “L’hypothèse de l’addiction oncogénique” ... vs. redondance des voies de signalisation



- «Choc Oncogénique»
1. Effet anti-tumoral rapide
  2. Altérations exclusives
  3. Résistance secondaire acquise afin d’achapper au choc oncogénique (altération des signaux de survie)
  4. Progression explosive si arrêt Tt: FLARE-UP



# Stratégies d'inhibition des R-TK: la paradigme = EGFR (1998-2004)



**Gefitinib IRESSA®**  
**Erlotinib TARCEVA®**  
**Afatinib GIOTRIF®**

- Classe chimique quinazoline
- Biodisponibles par voie orale
- Inhibiteurs sélectifs de l'activité tyrosine kinase de l'EGF-R
- Inhibiteurs compétitifs de l'ATP

# Caractéristiques Cliniques des répondeurs: 10 à 15%: 1998-2004

## AdénoK

Papillaire (vs. mucineux)

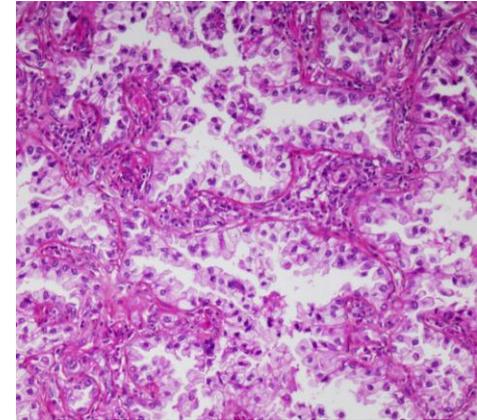
Mixte avec extension bronchiolo-alvéolaire  
(pneumonique)

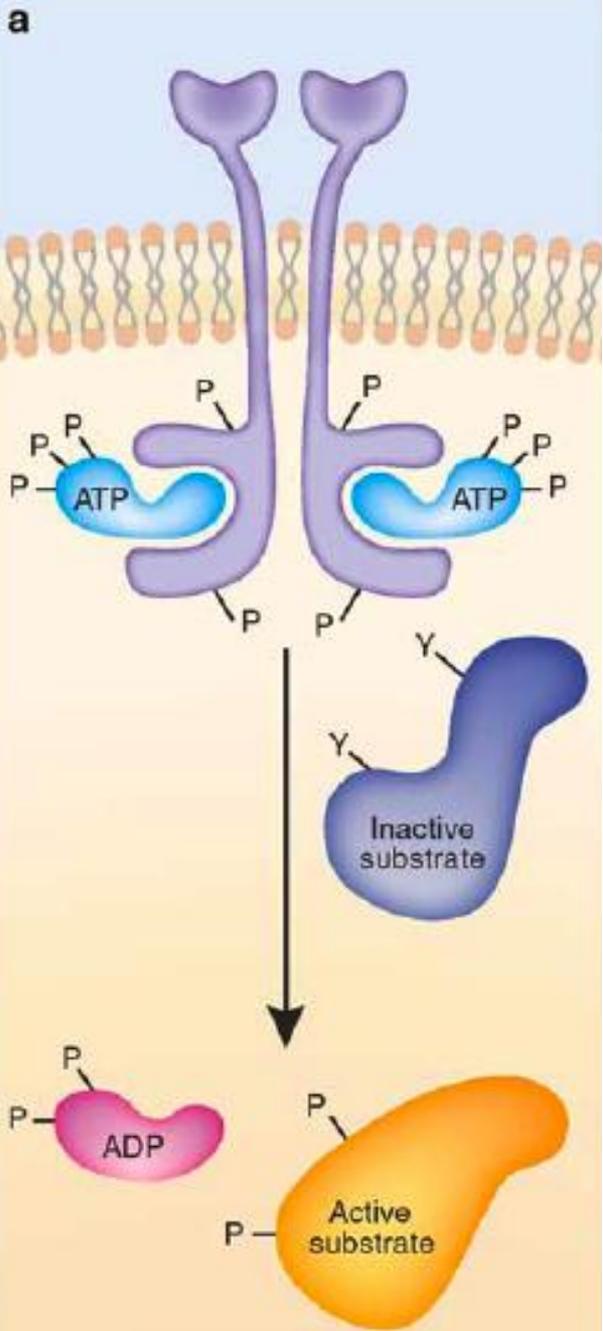
## Femme

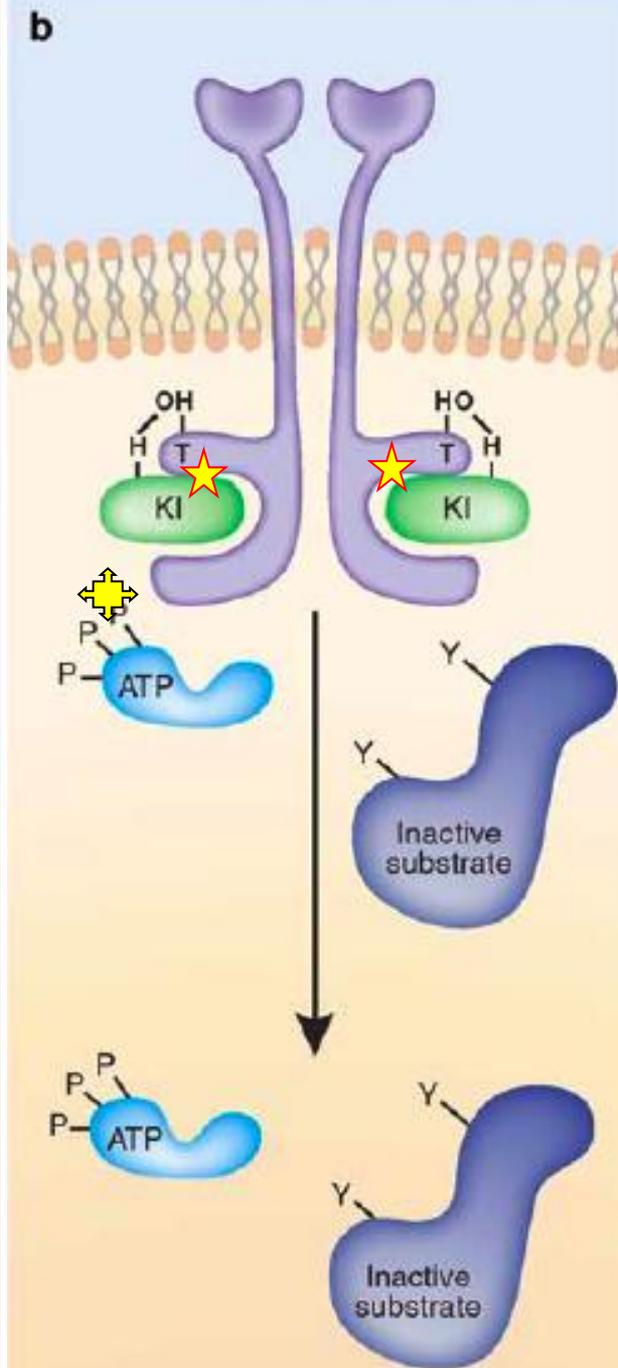
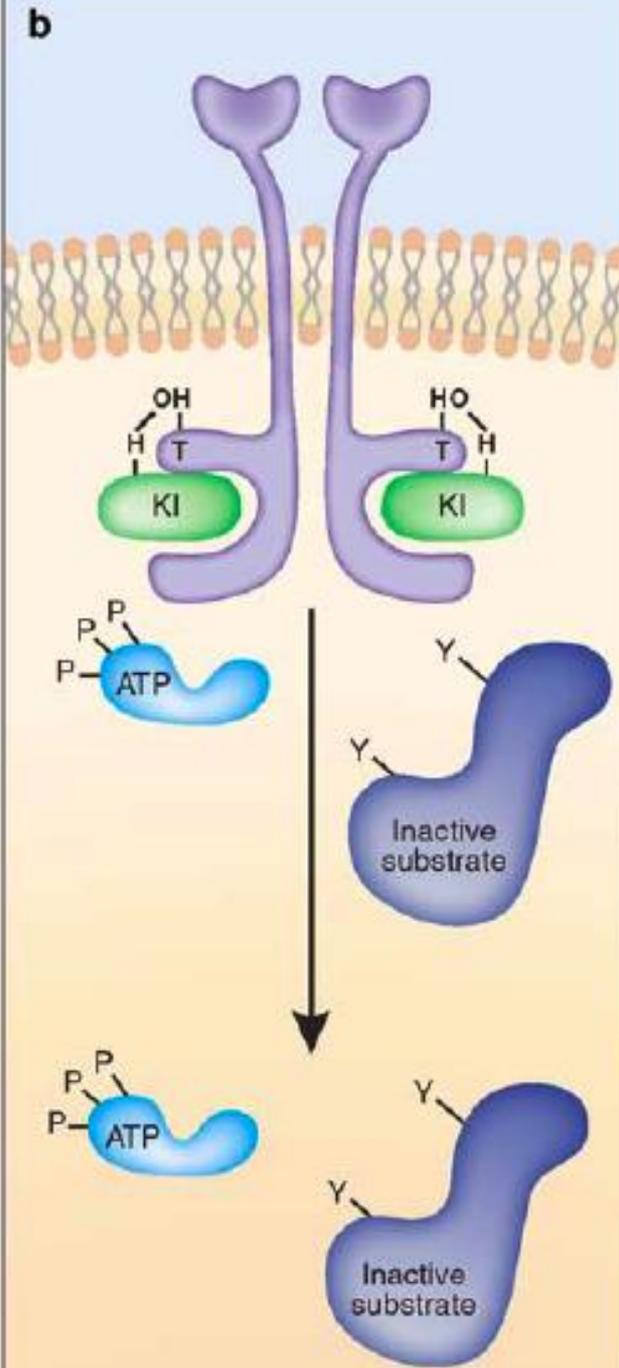
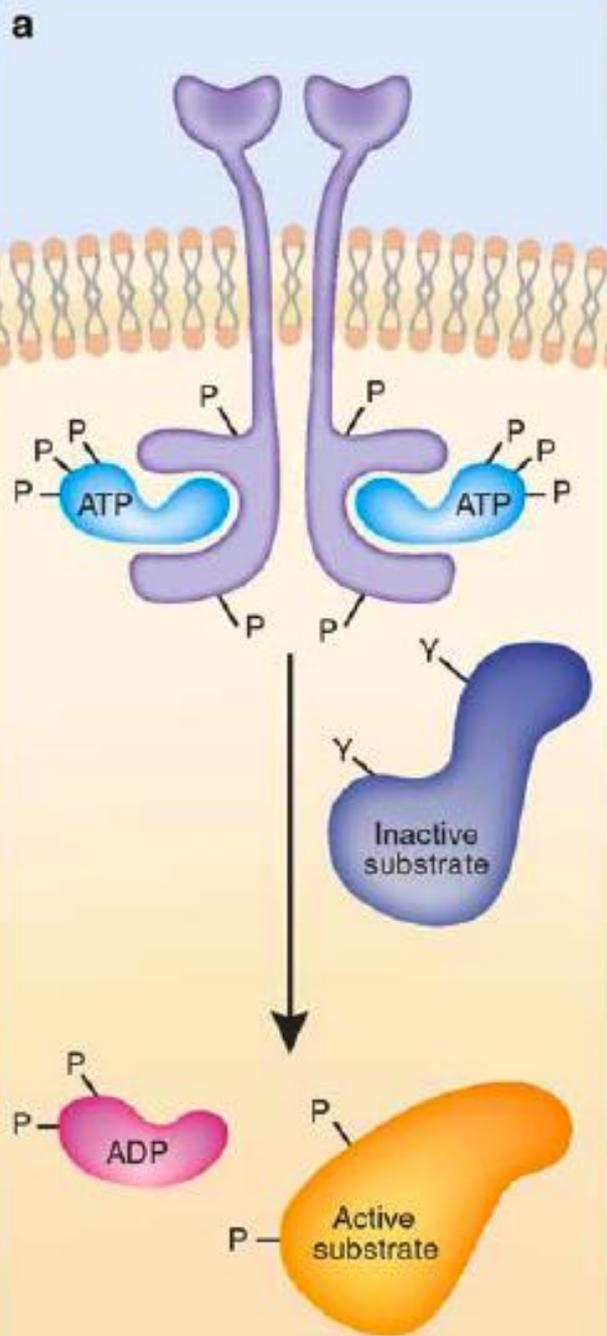
Non Fumeur (ou ex-fumeur et/ou « petit fumeur » <  
10PA)

Asiatique (> 40% de Réponse !!)

Mais ces caractéristiques cliniques sont  
insuffisantes pour poser l'indication des ITK de  
l'EGFR: le séquençage des tumeurs des répondeurs  
a mis en évidence en 2004 des mutations de  
l'EGFR dont la présence est corrélée à la  
réponse et à la survie



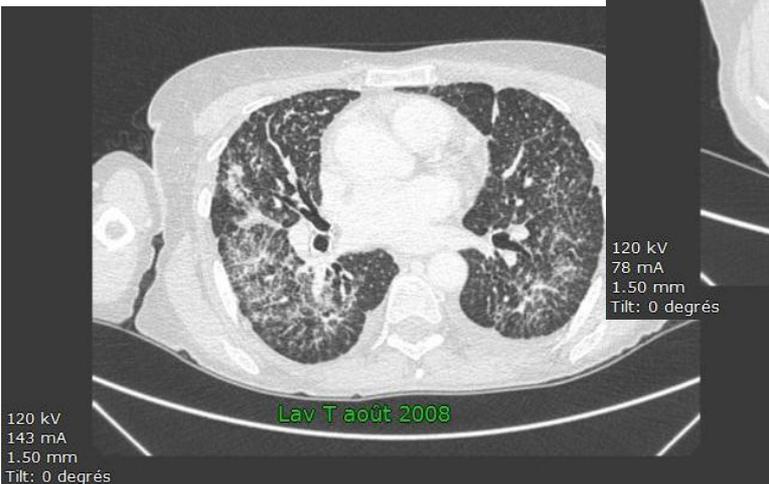
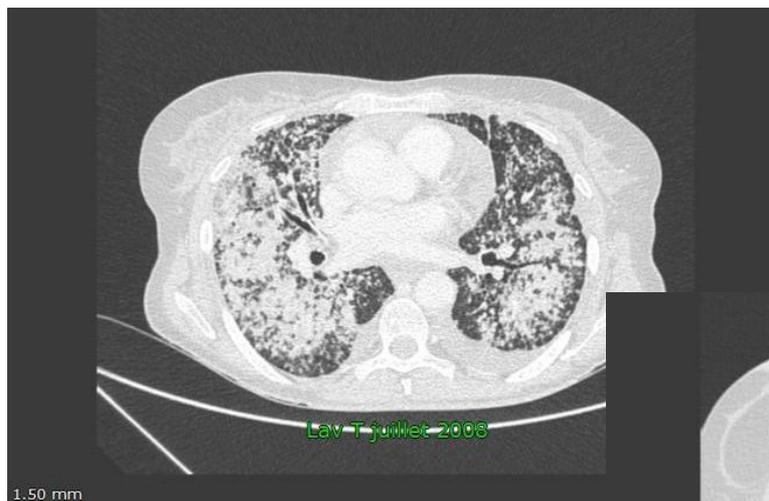




Il s'agit d'une **addiction oncogénique**:  
l'effet anti-tumoral est **rapide**: 3 à 6 semaines  
(« syndrome de Lazare »)

Femme  
Non fumeuse  
Délétion Ex19 EGFR

Diagnostic moléculaire  
sur LBA



J1: 15l/mn O<sub>2</sub>  
au masque à réserve  
Dyspnée classe IV



**10 mois : réponse complète.**

# Give TKIs to the mutant, and chemo to wild-type !

Le « sauvage » (fumeur,  
homme, ne rame pas,  
non-muté)



La « mutante » : femme non-  
fumeuse , adénoK

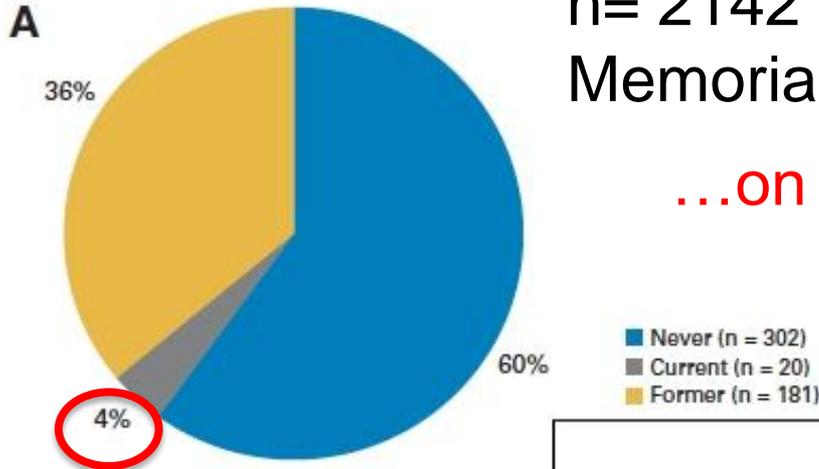


Courtesy of Pr. JL Pujol

Les « jamais-fumeurs ne représentent que 10-12% de la population générale de cancers broncho-pulmonaires

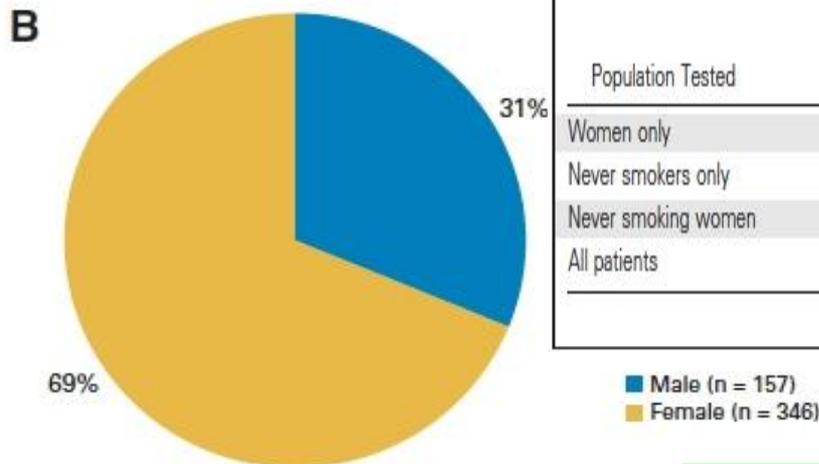
# Si on ne testait que les femmes n'ayant jamais fumé....

## Mutations EGFR



n = 2142 adénocarcinomes  
Memorial Sloan Kettering 2002-2009

...on raterait 57% des mutations EGFR



Population Tested	Patients Tested		EGFR Mutations Detected		EGFR Mutations Missed	
	No.	%	No.	%	No.	%
Women only	1,315	61	346	69	157	31
Never smokers only	580	27	302	60	201	40
Never smoking women	398	19	217	43	286	57
All patients	2,142	100	503	100	0	0

*D'Angelo S et al. JCO 2011*

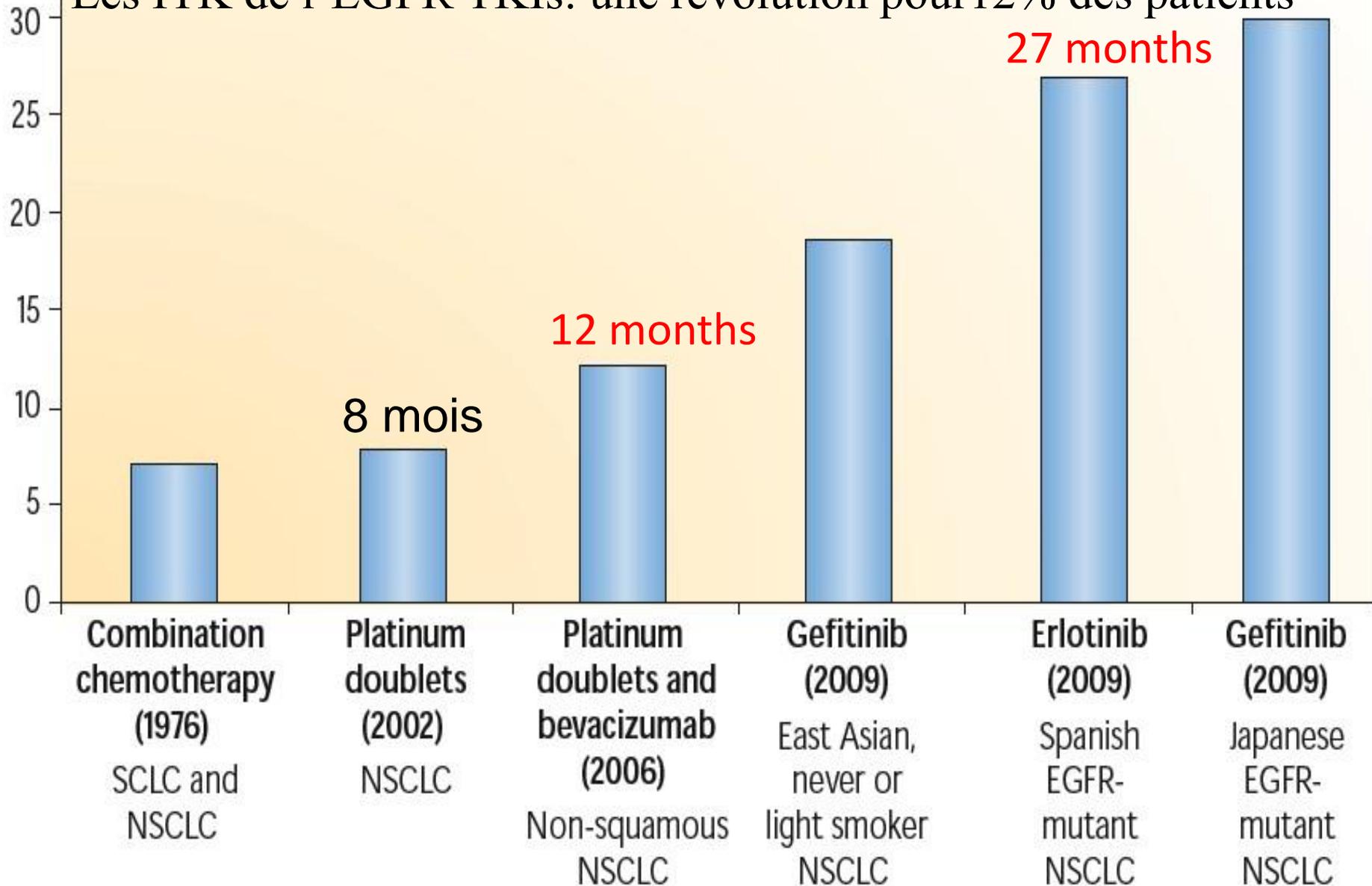
EGFR mutation by (A) smoking status and (B)

En fait: ex-fumeurs (sevrés > 10 ans), ou « petits » fumeurs

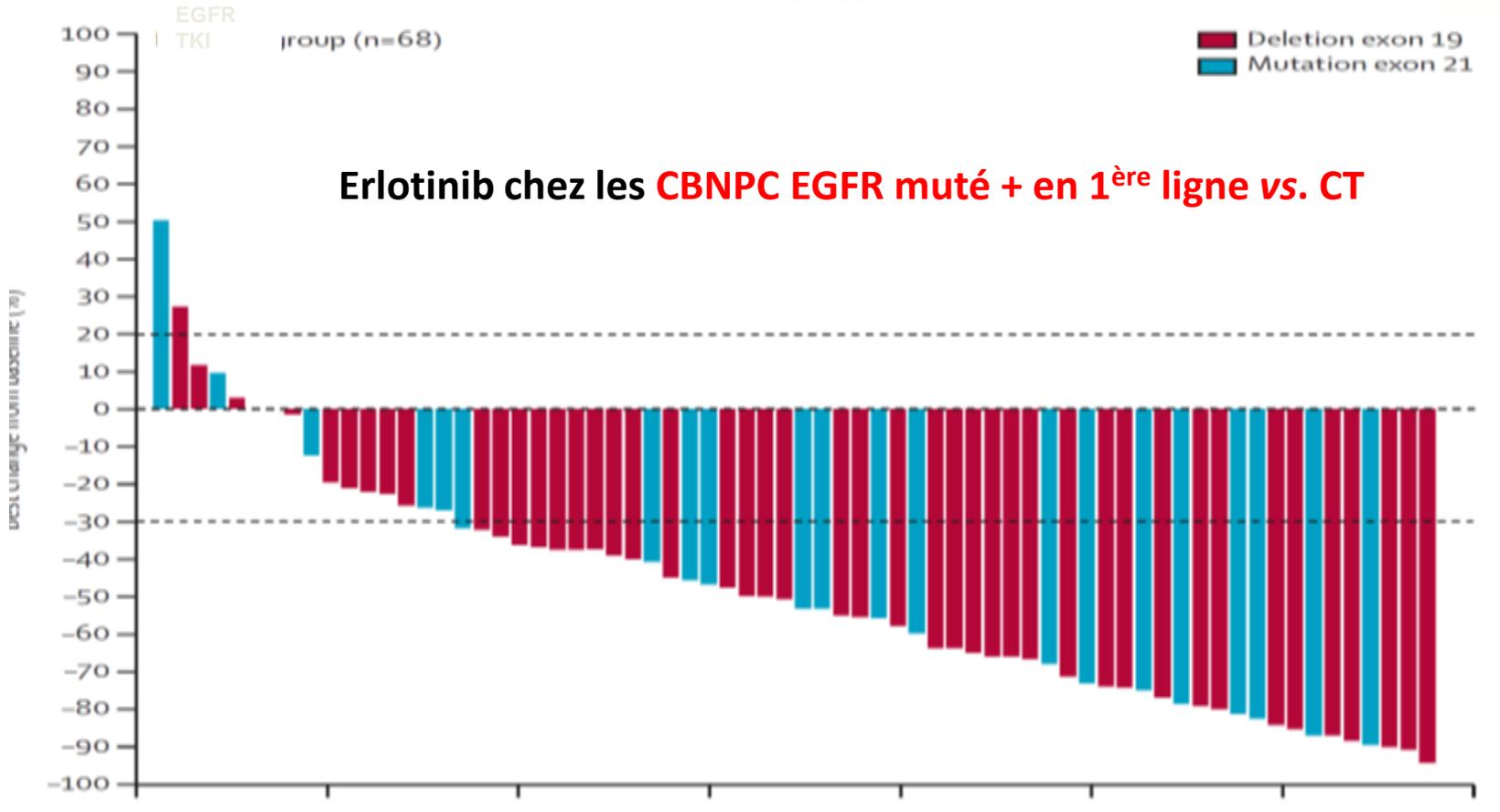
# Le premier biomarqueur de routine pour les CBNPC métastatiques NSCLC : la mutation de l' EGFR

Les ITK de l'EGFR TKIs: une révolution pour 12% des patients

Overall survival (months)



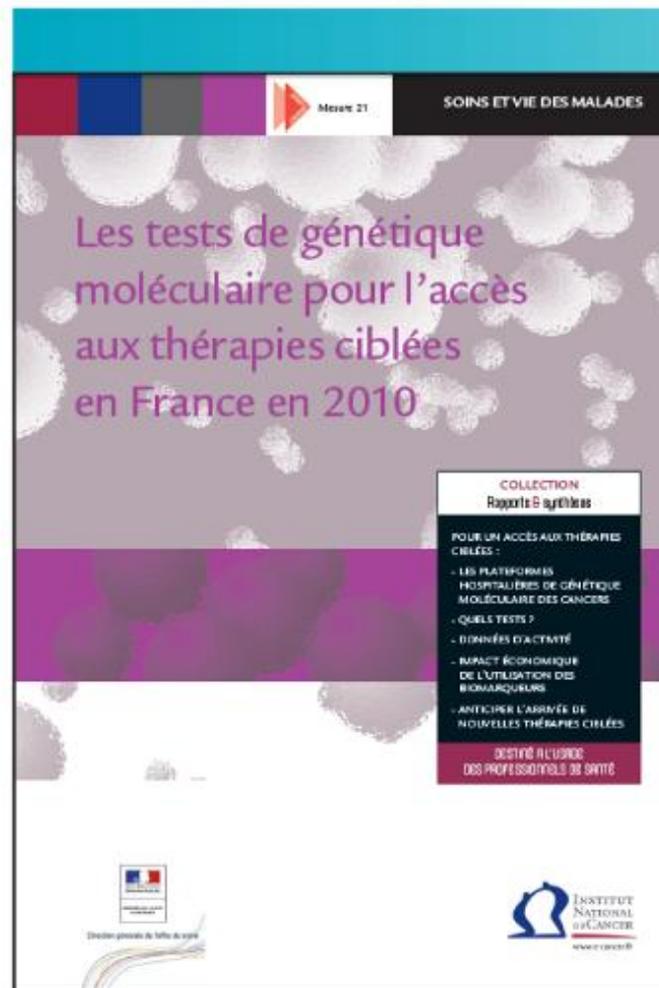
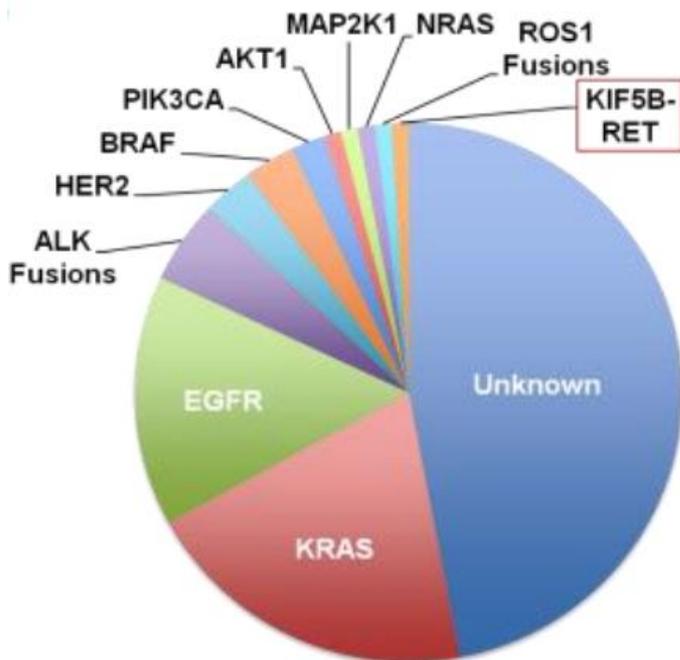
2012



Rosell R *et al*, Lancet Oncol 2012;13:239-46

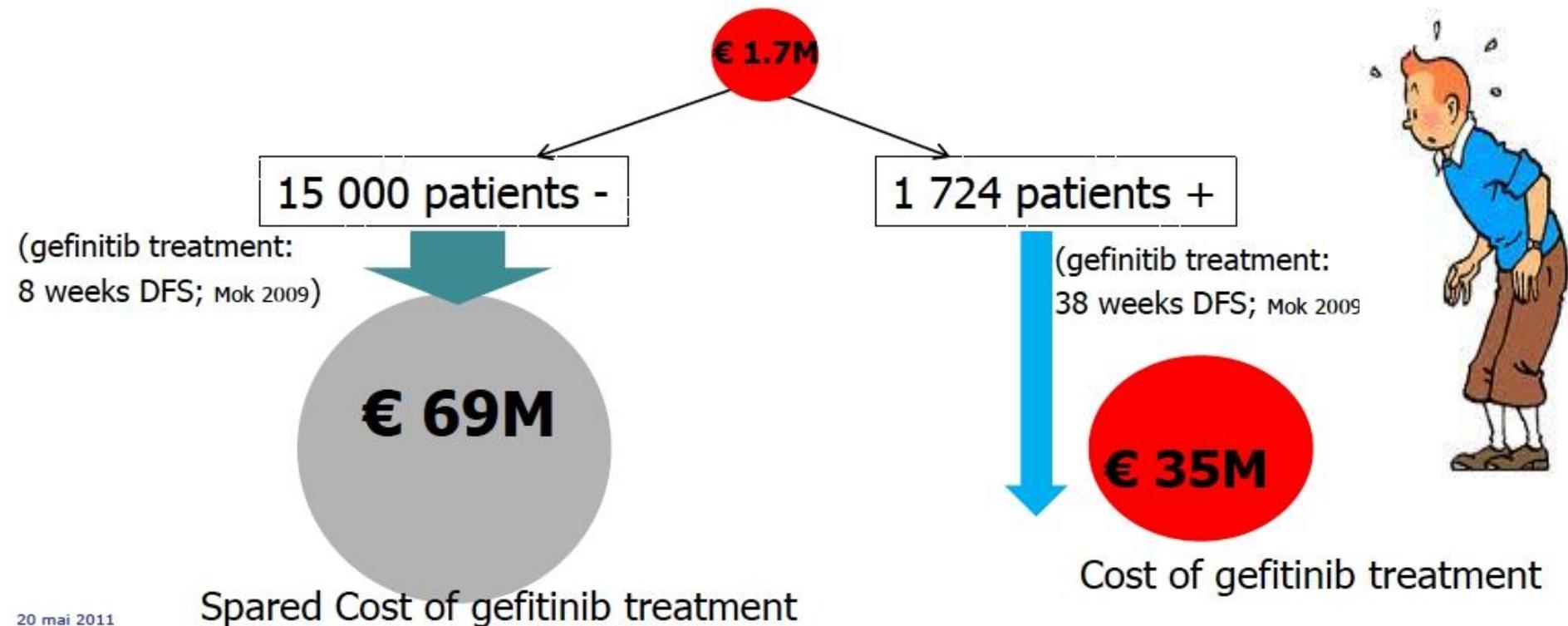
EURTAC	
Population	Caucasian
CT	Cis + gem Carbo + gem Cis + doc Carbo + doc

# Une demie-douzaine de mutations addictives à rechercher dans le CBP: le système Français des plates-formes régionales de biologie moléculaire



# Example of gefitinib treatment : €69M spared cost for the health insurance

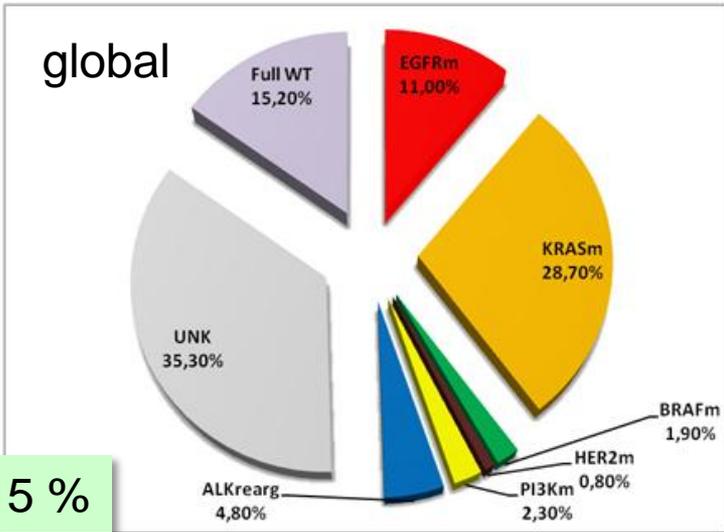
## EGFR testing for lung cancer patients



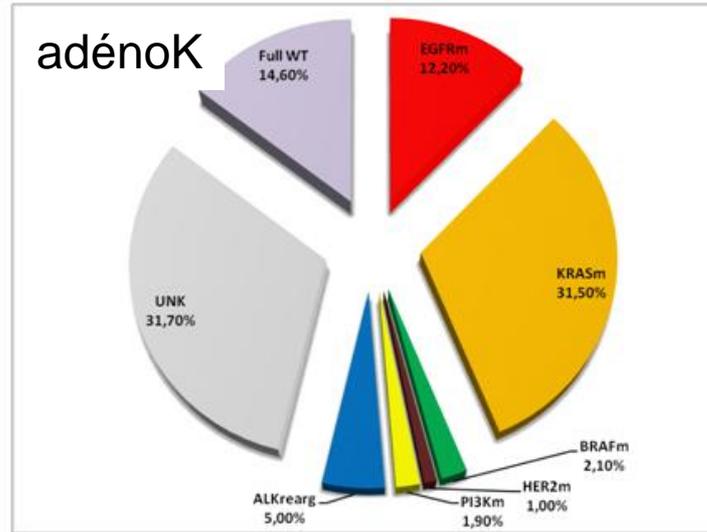
**69-35-1.7= € 32.3 M final spared cost**

# Biomarqueurs-France

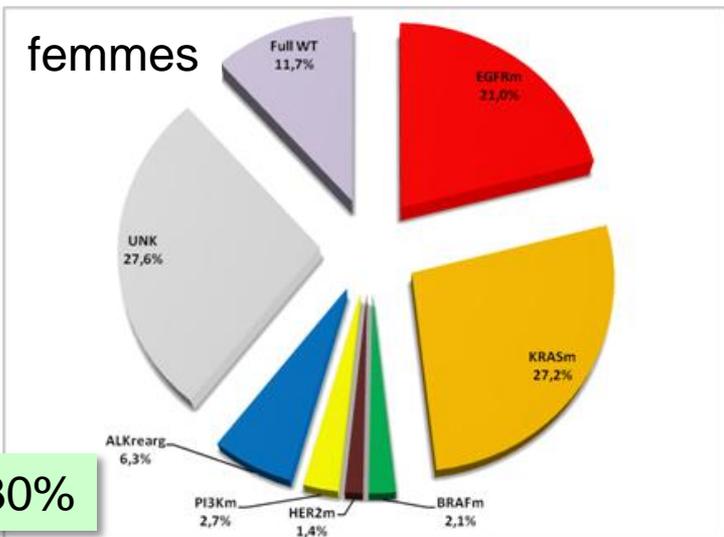
18 679 analyses sur 1 an



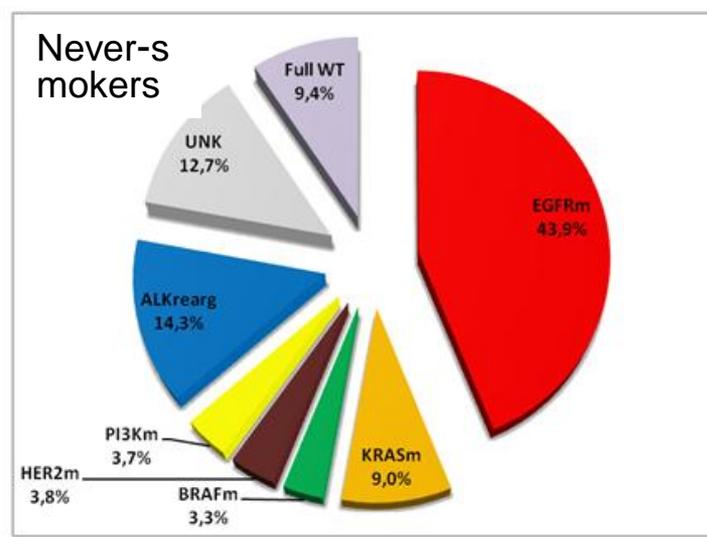
15 %



20% EGFR  
ALK  
B-raf, HER2



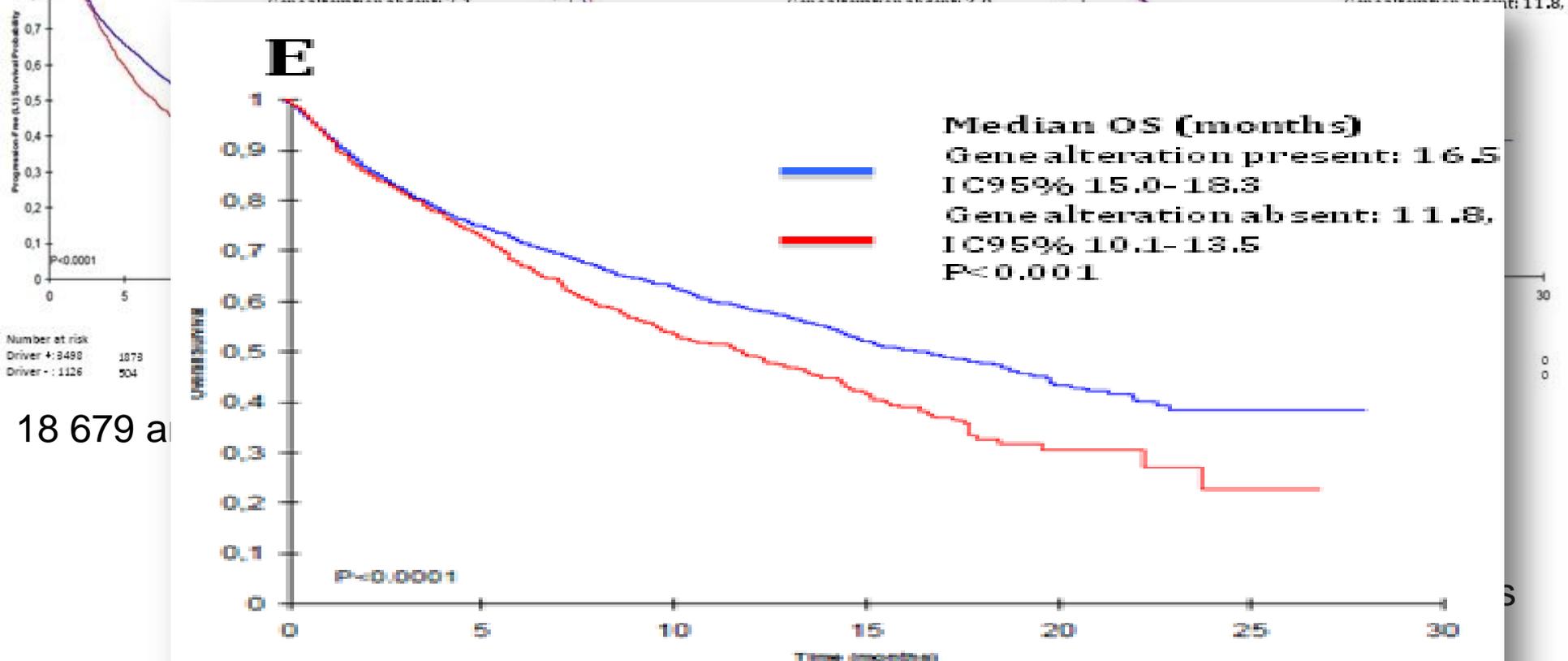
30%



Près de 70%  
patients avec  
une cible  
accessible à un  
tt spécifique

*(K-Ras exclus)*

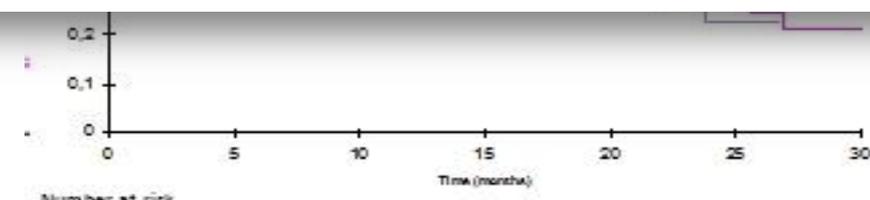
# Biomarqueurs-France



18 679 a



Gene alteration	0	5	10	15	20	25	30
+	3498	2141	1428	884	615	499	384
-	1126	617	398	224	165	118	71

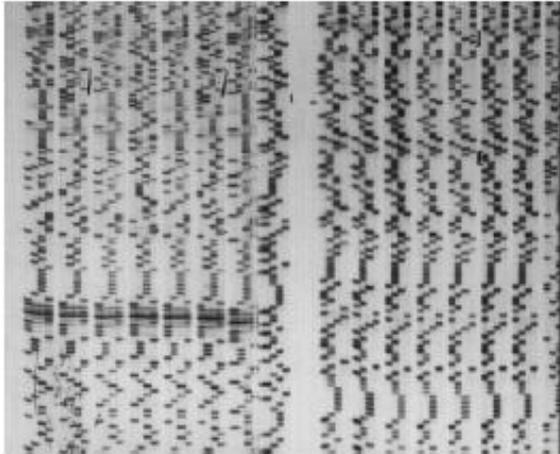


PI3K mut= 15,7 mois  
Full wt= 11,8 mois

# New technologies

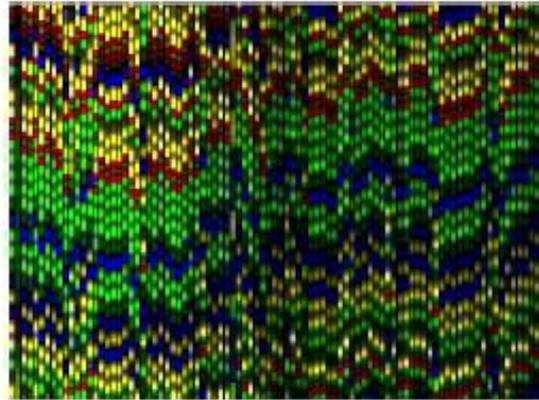
1990

~3.000 bp/day



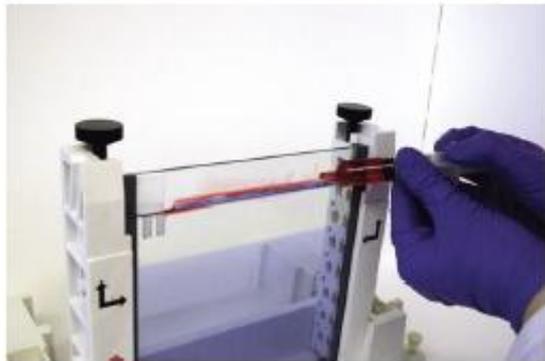
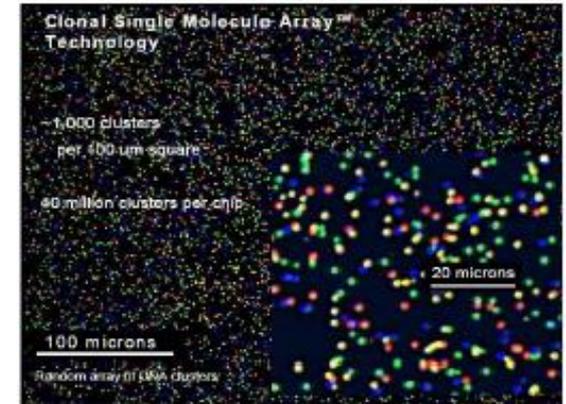
2000

500.000 bp/day



2015

1000 million bp/day



**Gene identification**



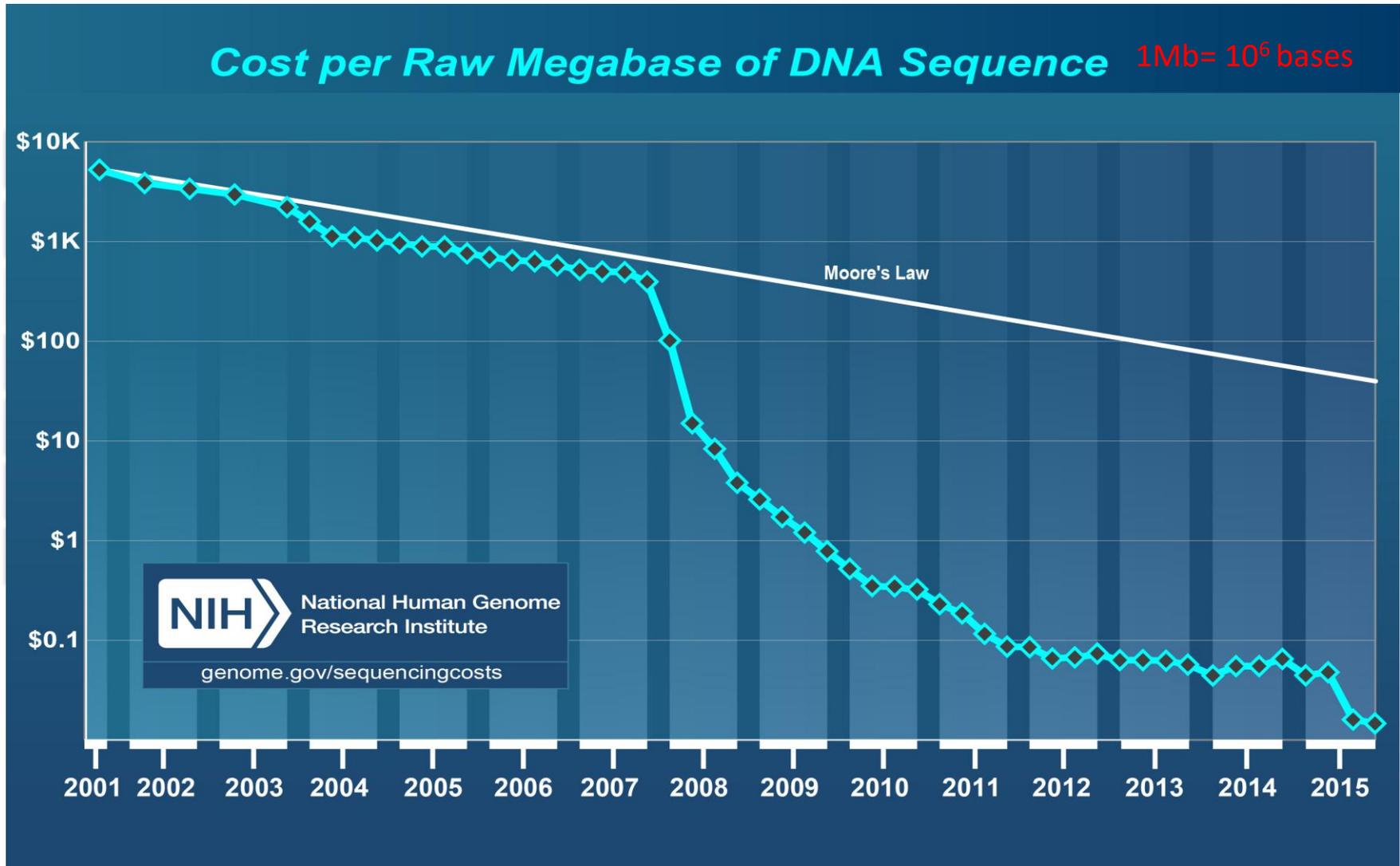
**Reference genome**



**Single genomes**

↗ Capacité de séquençage  
↘ Coût par génome (3000 Mb)

1 génome = 3000 Mb  
1 exome = 66 Mb  
1 exome 1000X = 66 000 Mb  
( < 2 mois)



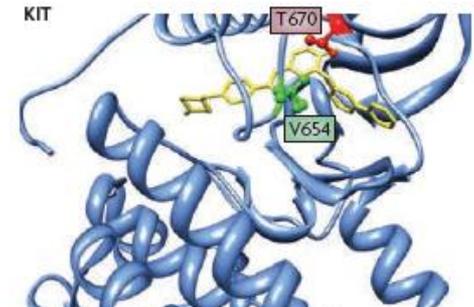
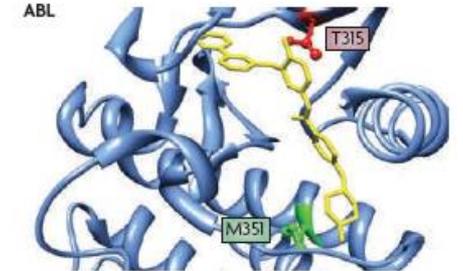
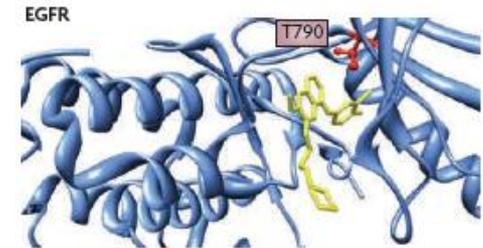
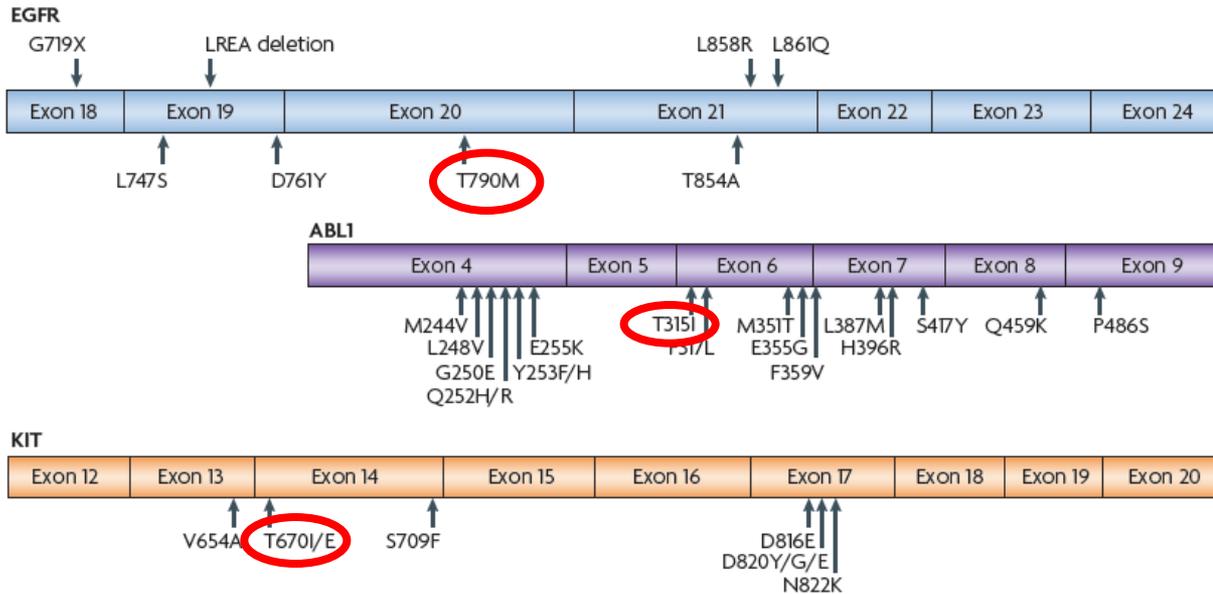


**"Here's my sequence"**

# Résistances secondaires (acquises)

**Avec persistance d'une dépendance à la voie de l'addiction oncogénique (oncogène-dépendante)**

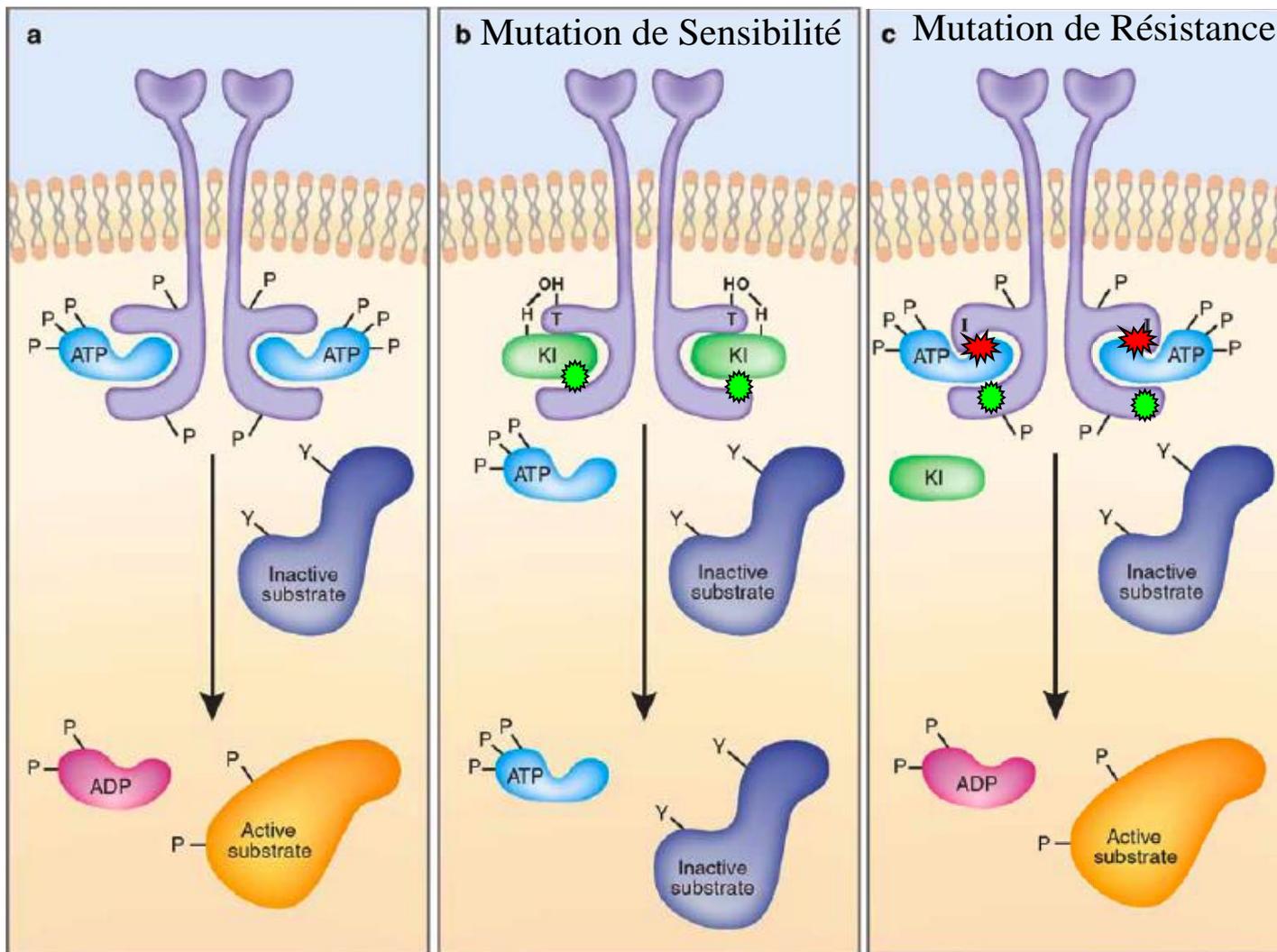
Mutations "gatekeeper" sur les RTK associées à une résistance aux inhibiteurs de kinase



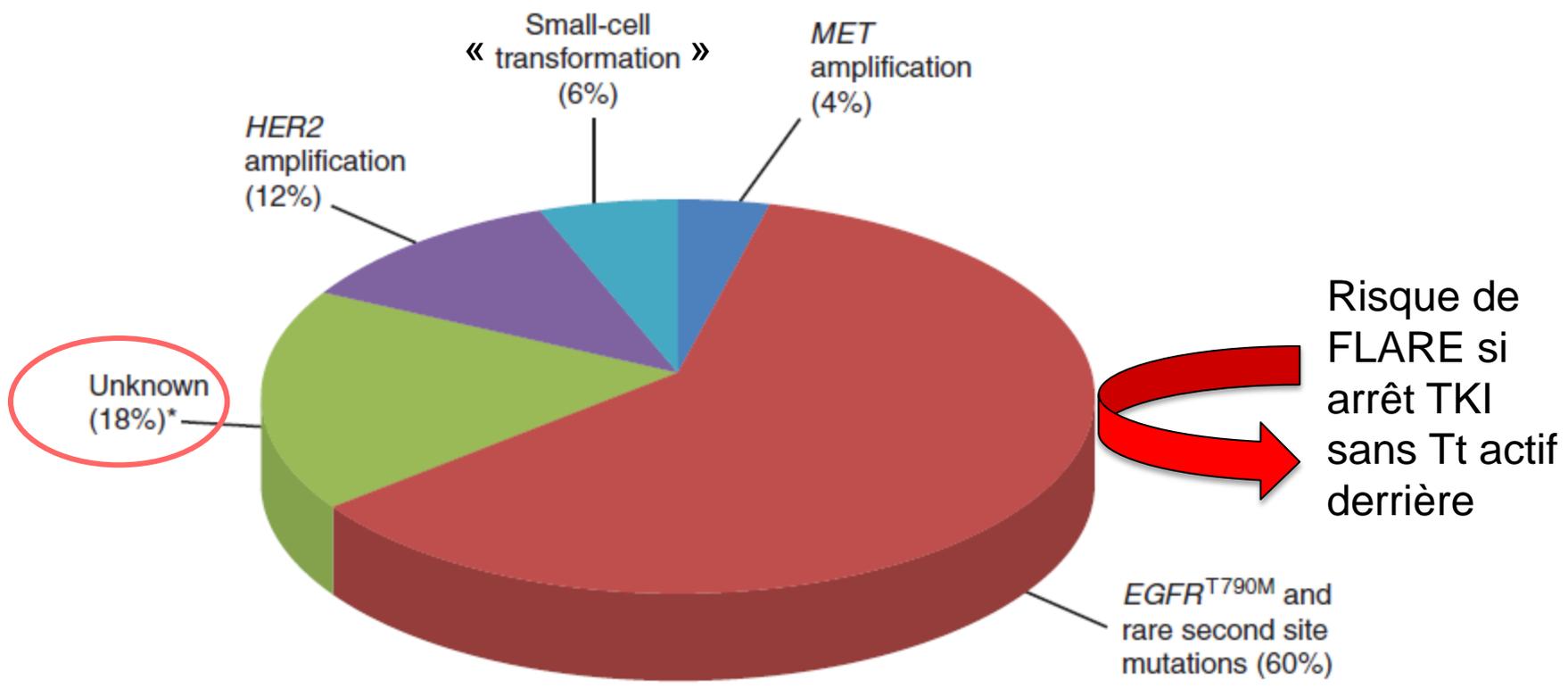
Disease	Protein	Mutation	Drug
CML	BCR-ABL	T315I	Imatinib
CML	BCR-ABL	T315I	Dasatinib
HES	PDGFRa	T674I	Imatinib
GIST	KIT	T670I	Imatinib
NSCLC	EGFR	T790M	Geftinib/Erlotinib
NSCLC	ALK	L1196M	Crizotinib

# Mutations "gatekeeper" sur les RTK associées à une résistance aux inhibiteurs de kinase

## La mutation T790M n'empêche pas la fixation des TKI mais augmente l'affinité du R à l'ATP



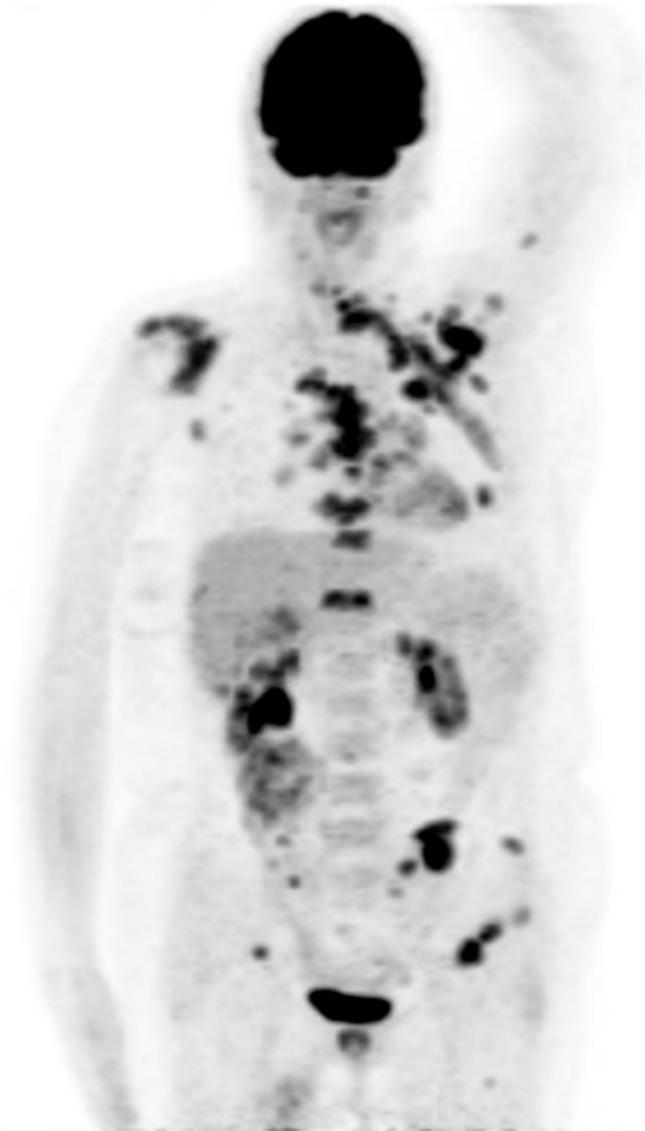
# Les biomarqueurs de la résistance secondaire aux TKI EGFR



Faut-il re-prélever à progression ?

Progressions très lentes

# Où et comment re-prélever ?



Ganglions, foie, peau.....autre loc pulmonaire...

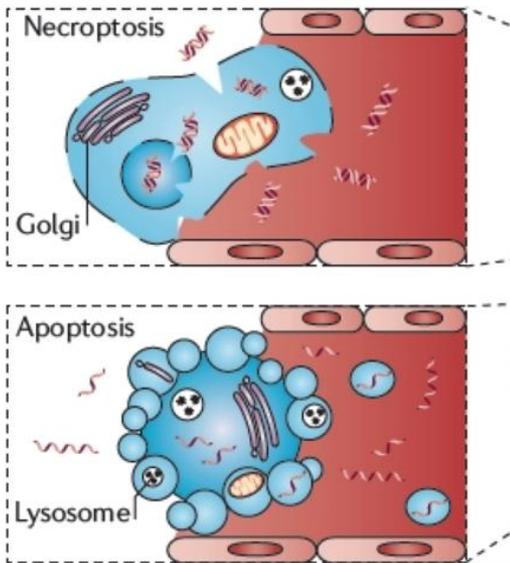
Mais pas os, +/--cerveau, +/- LCR

Ponction (cyto), biopsie chir (AL, AG...)?

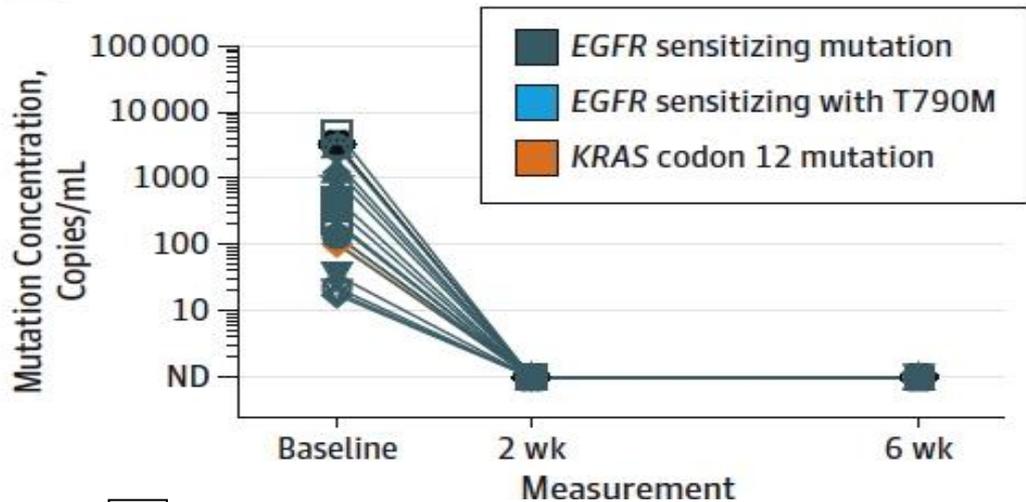
Exérèse chirurgicale (cerveau)?

**Ethique ? : conséquence thérapeutique pratique**

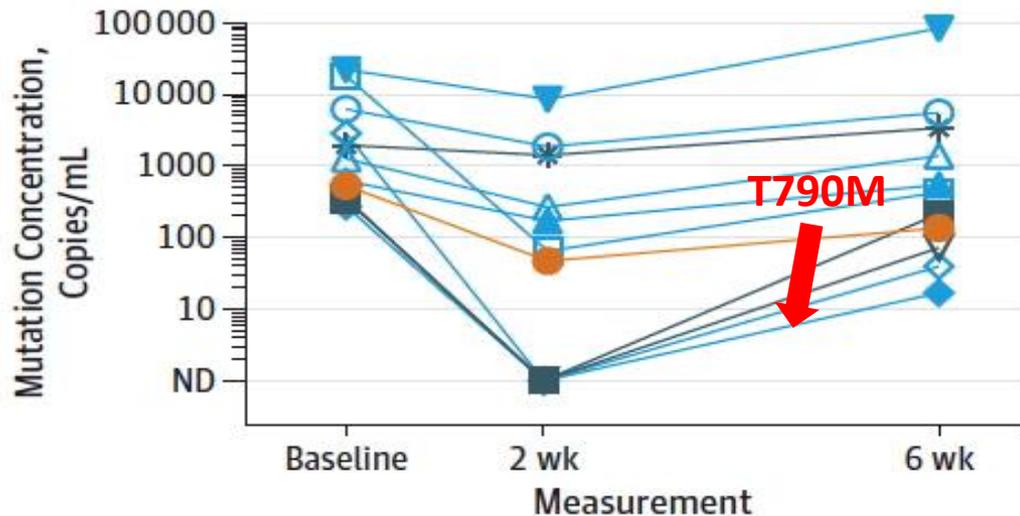
# la « biopsie liquide »: analyse de l'ADN tumoral libre circulant



**A** Undetectable at 2 wk



**B** Decrease with rebound

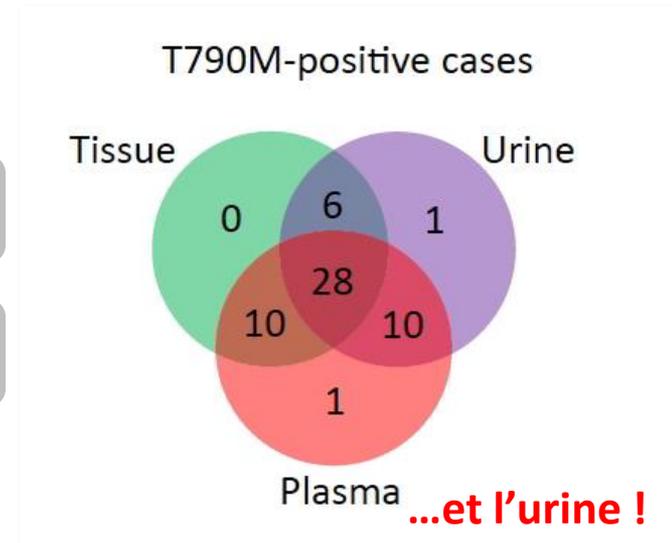
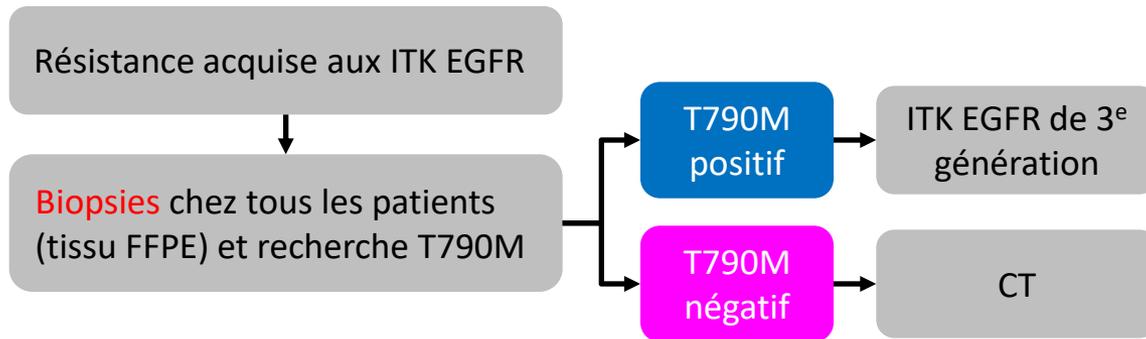


⇒ Détection des mutations activatrices de l'EGFR et de la mutation de résistance (T790M) par **digital PCR**

*Sacher AG et al. JAMA Oncol 2016;2:1014-22*

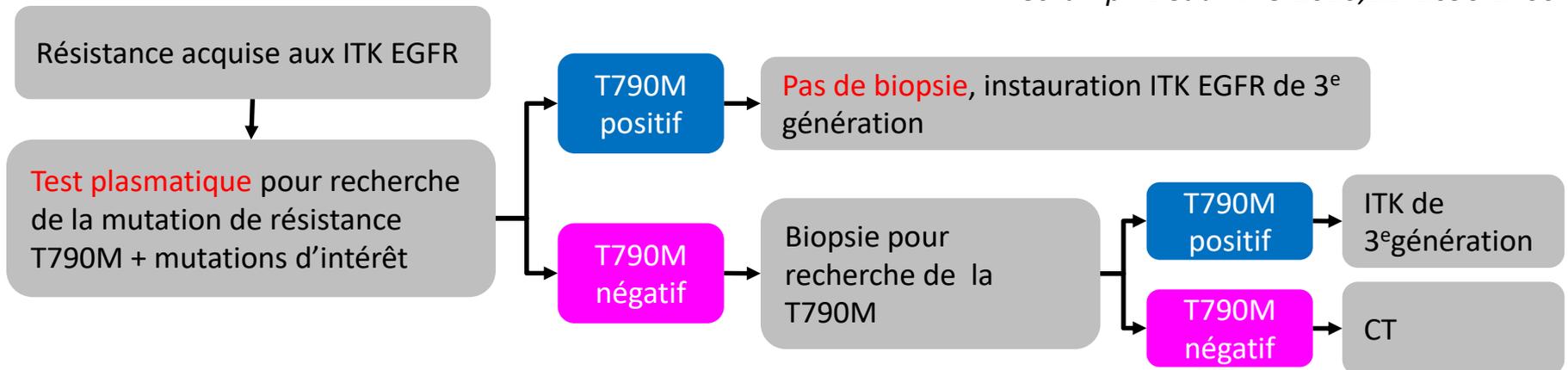
# la « biopsie liquide » change la démarche diagnostique en cas de résistance II<sup>aire</sup>

## A. Paradigme conventionnel



Reckamp KL et al. JTO 2016;11: 1690-1700

## B. Diagnostic/plasma : paradigme proposé

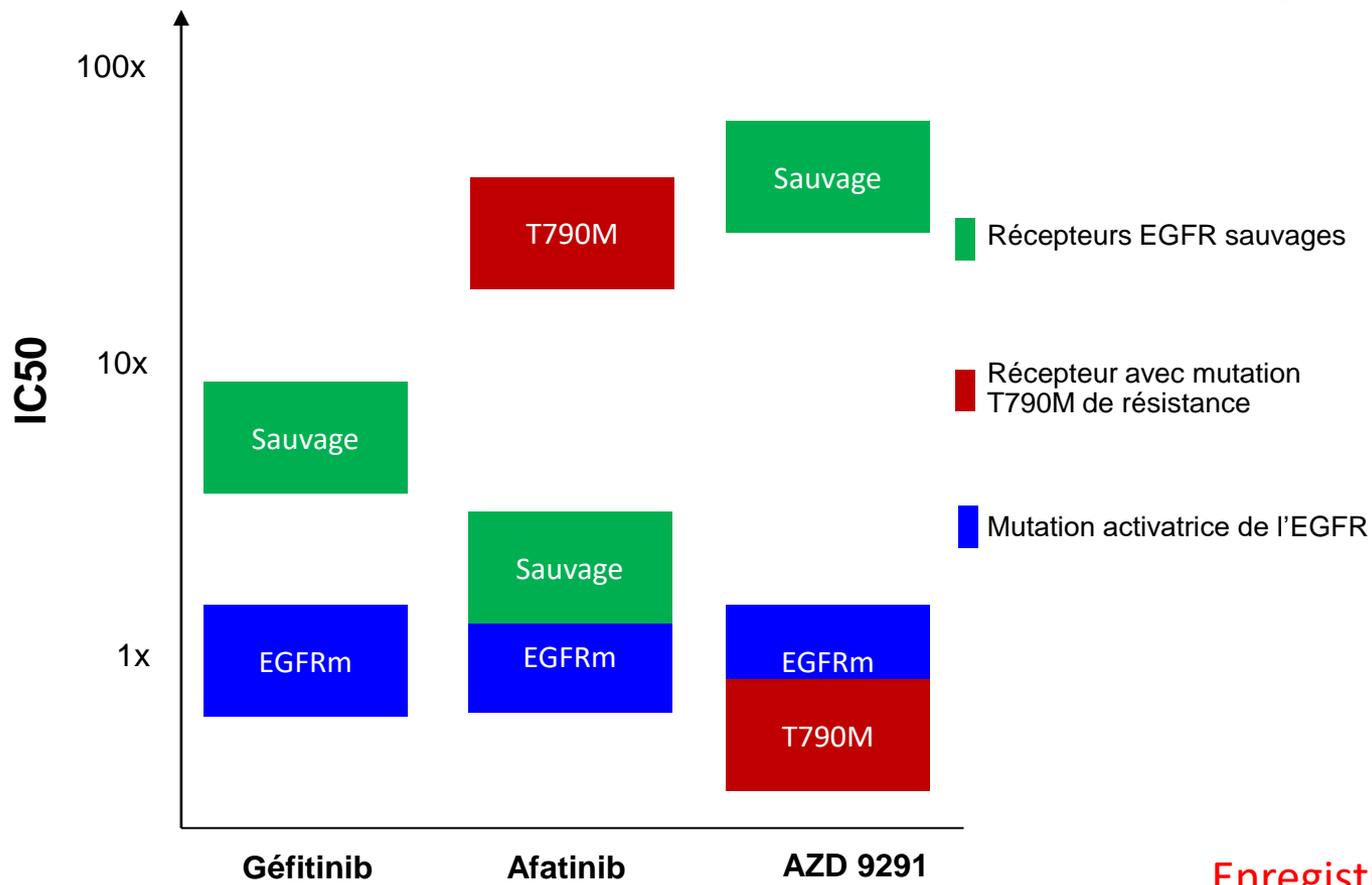


Oxnard GR et al. JCO 2016; 34: 4(28):3375-82

# TKIs de nouvelle génération : le paradigme change

T790M

TKIs de l'EGFR de « 3<sup>ème</sup> génération »: non-quinazoline mais pyrimidine  
**AZD9291 osimertinib (Tagrisso®)**

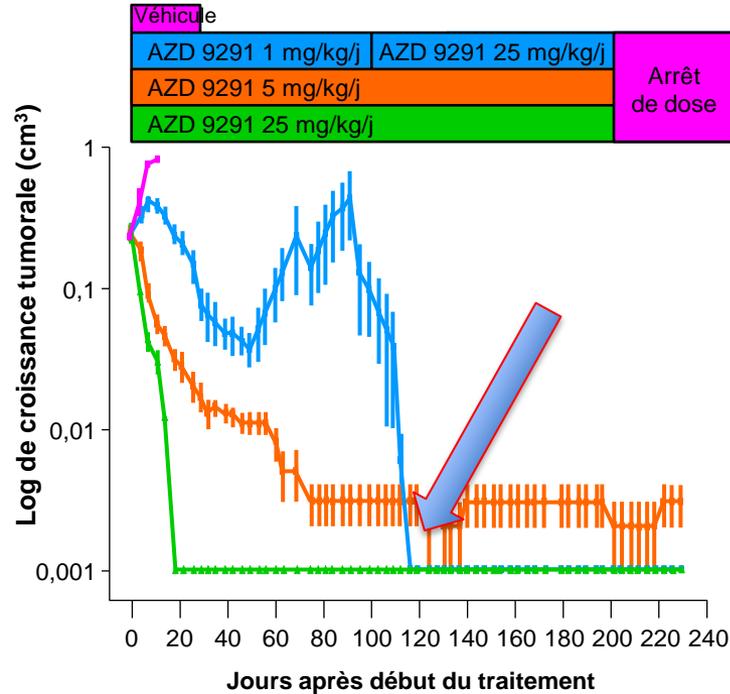


Enregistrement FDA/EMA= 2015

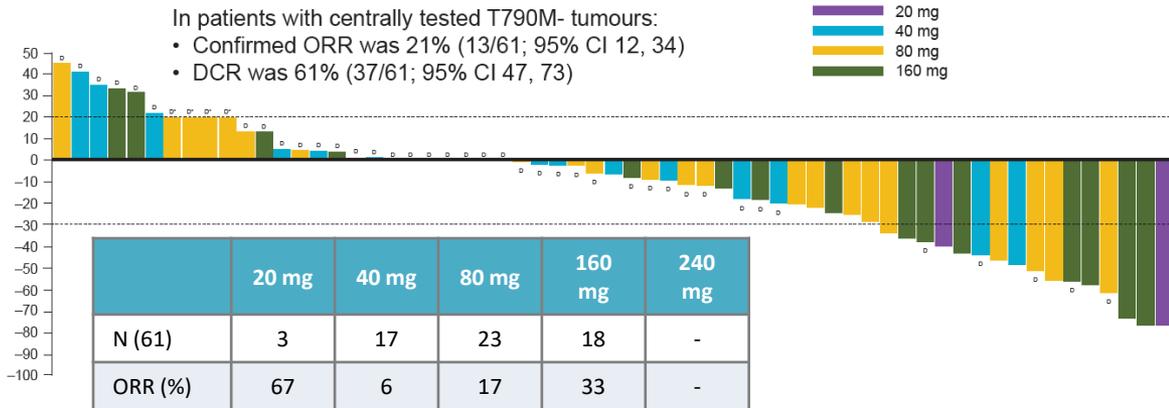
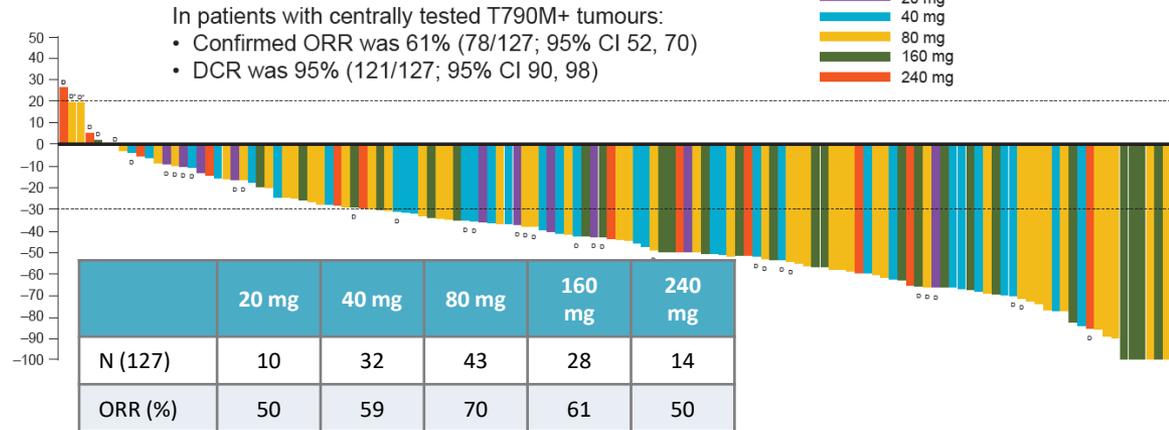
# Résistance T790M dépendante

## AZD 9291 : résultats de l'étude de phase I chez des patients progressant sous ITK de l'EGFR

Tagrisso®

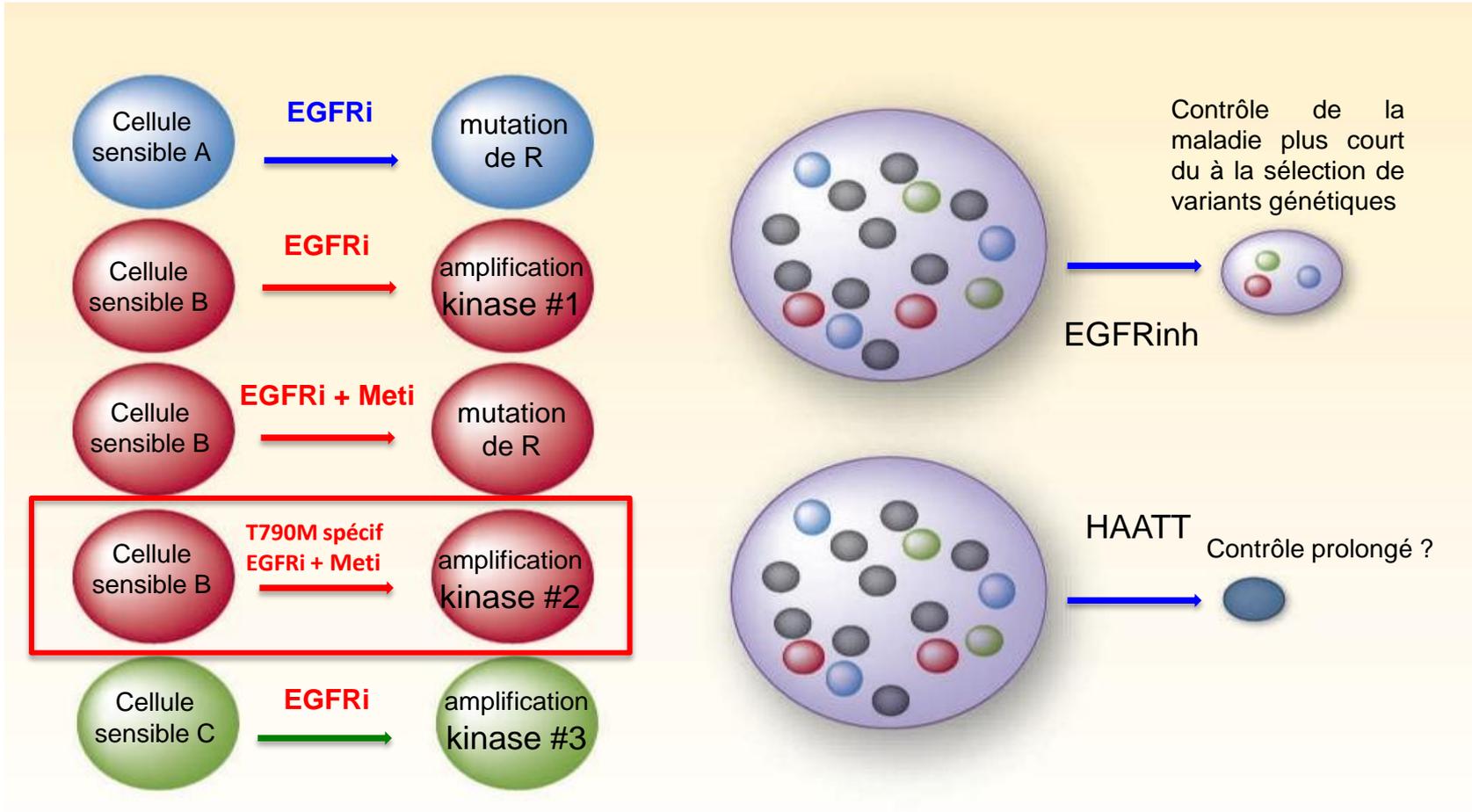


Xénogreffes murines de cellules de la lignée H1975, avec double mutation **L58R/T790M**, traitées par AZD 9291 :  
**réponses macroscopiques complètes jusqu'au sacrifice des animaux**



# Highly Active Anti-Tumor Therapy (HAATT)

*Pao W & Chmielecki J Clin Cancer Res. 2010; 16: 5371-3*

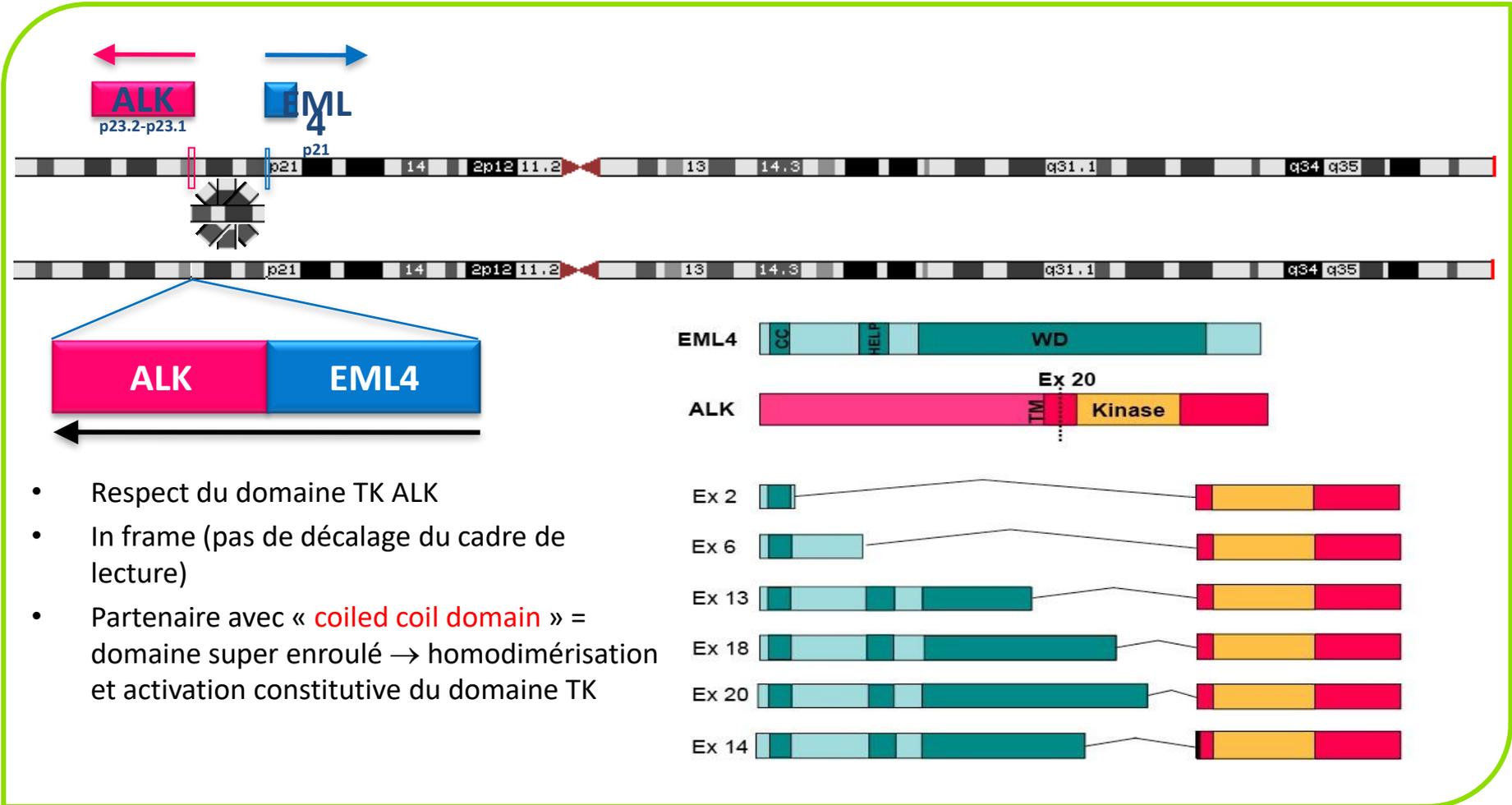


...plutôt que penser pouvoir cartographier de façon exhaustive la diversité tumorale de chaque tumeur

# Dans les cancers bronchiques...il y a aussi des « translocations chromosomiques (2007)

## Fusion EML4-ALK: inversion 2p

# 5% des CBNPC



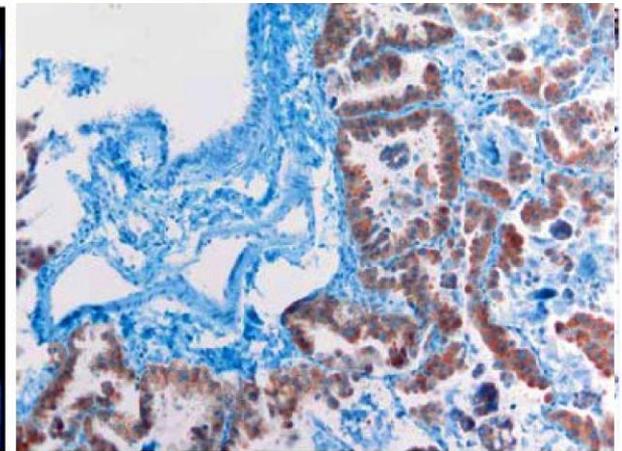
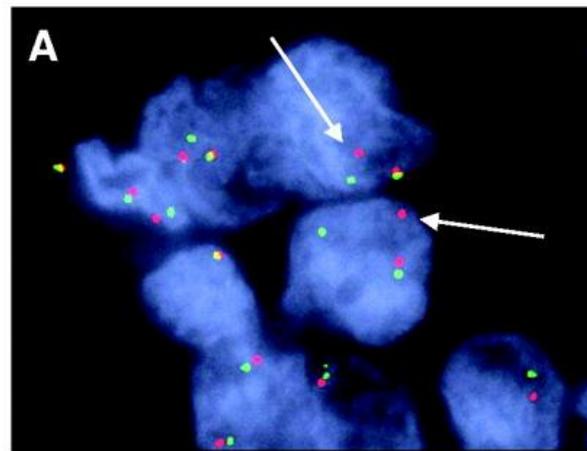
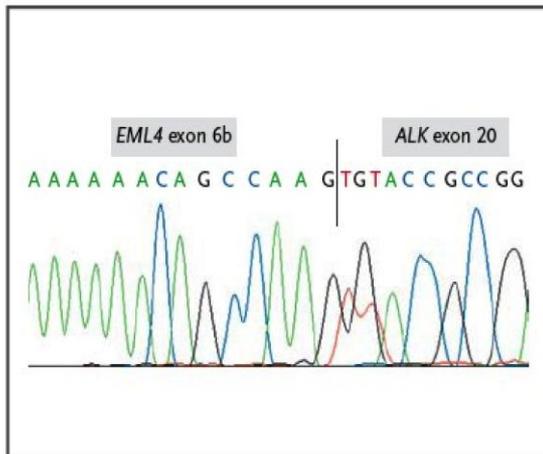
- Respect du domaine TK ALK
- In frame (pas de décalage du cadre de lecture)
- Partenaire avec « **coiled coil domain** » = domaine super enroulé → homodimérisation et activation constitutive du domaine TK

Mutuellement exclusif (pan-négatif pour EGFR, KRAS, BRAF, HER2...) → **driver oncogénique**

# phase I crizotinib study: How a predictive biomarker (EML4-ALK) could validate a targeted therapy

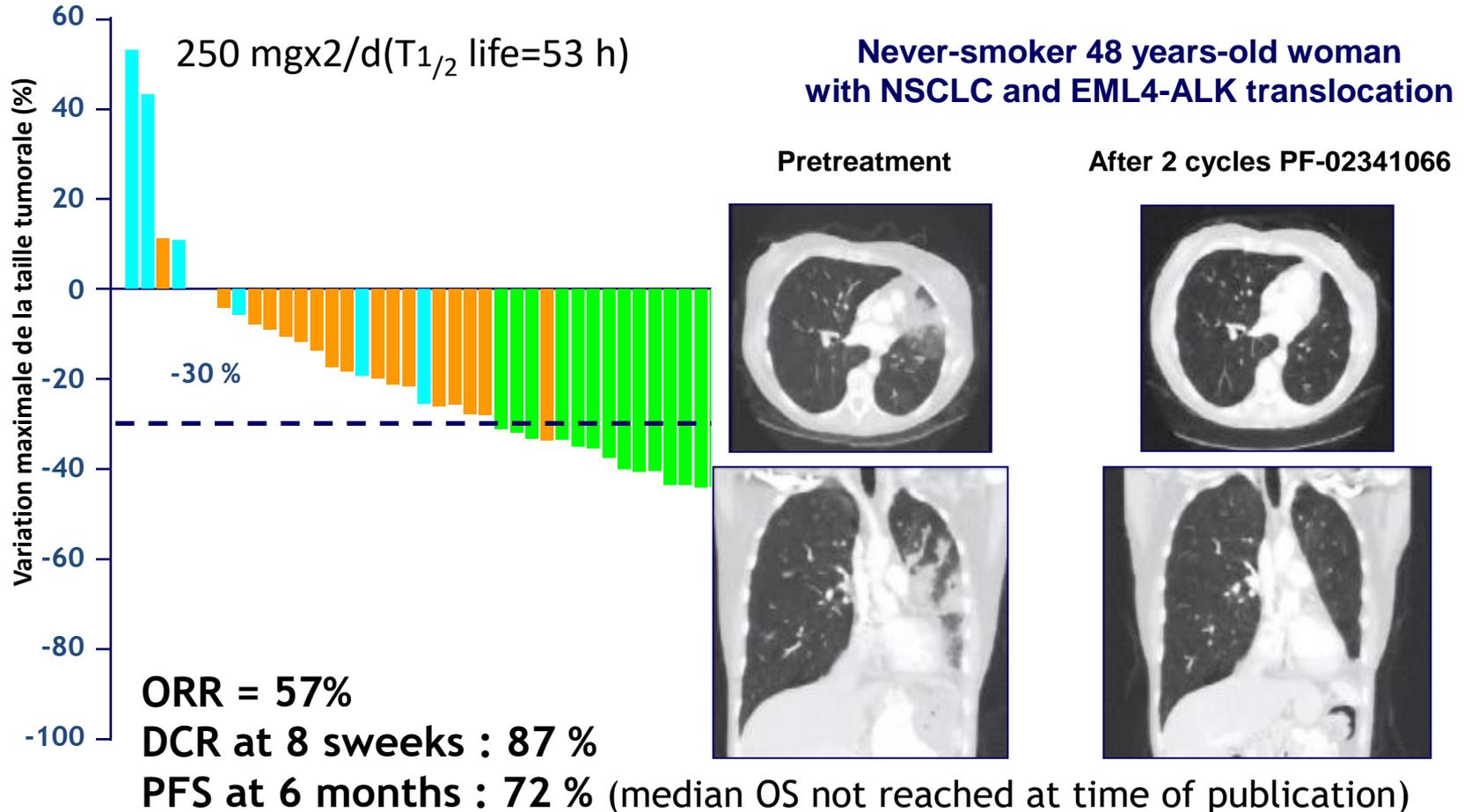
*Kwak E.L. et al. NEJM, 2010;363: 1693-1703*

- Patients selection : 2 or more among following features:
  - Female gender
  - Asian
  - Light or never smoker
  - Adénocarcinoma
- EML4-ALK identified by “fluorescent in situ hybridization” FISH
- Confirmation by ALK IHC.
- EGFR and KRAS mutations systematically looked for

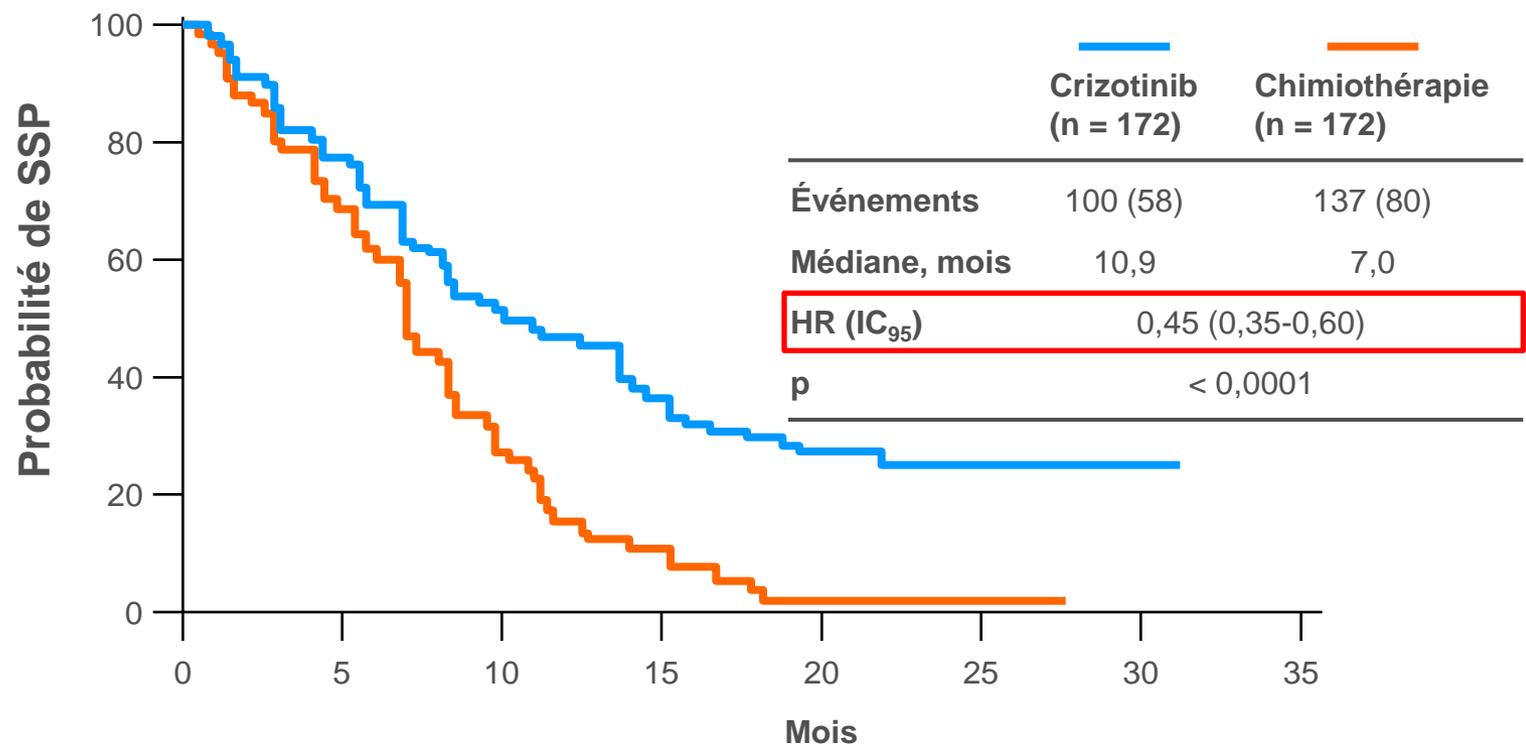


# EML4-ALK is a powerful predictive biomarker: the “water-fall evidence”

**82 NSCLC with ALK/EML4 fusion within 1500 screened (5.4%)**



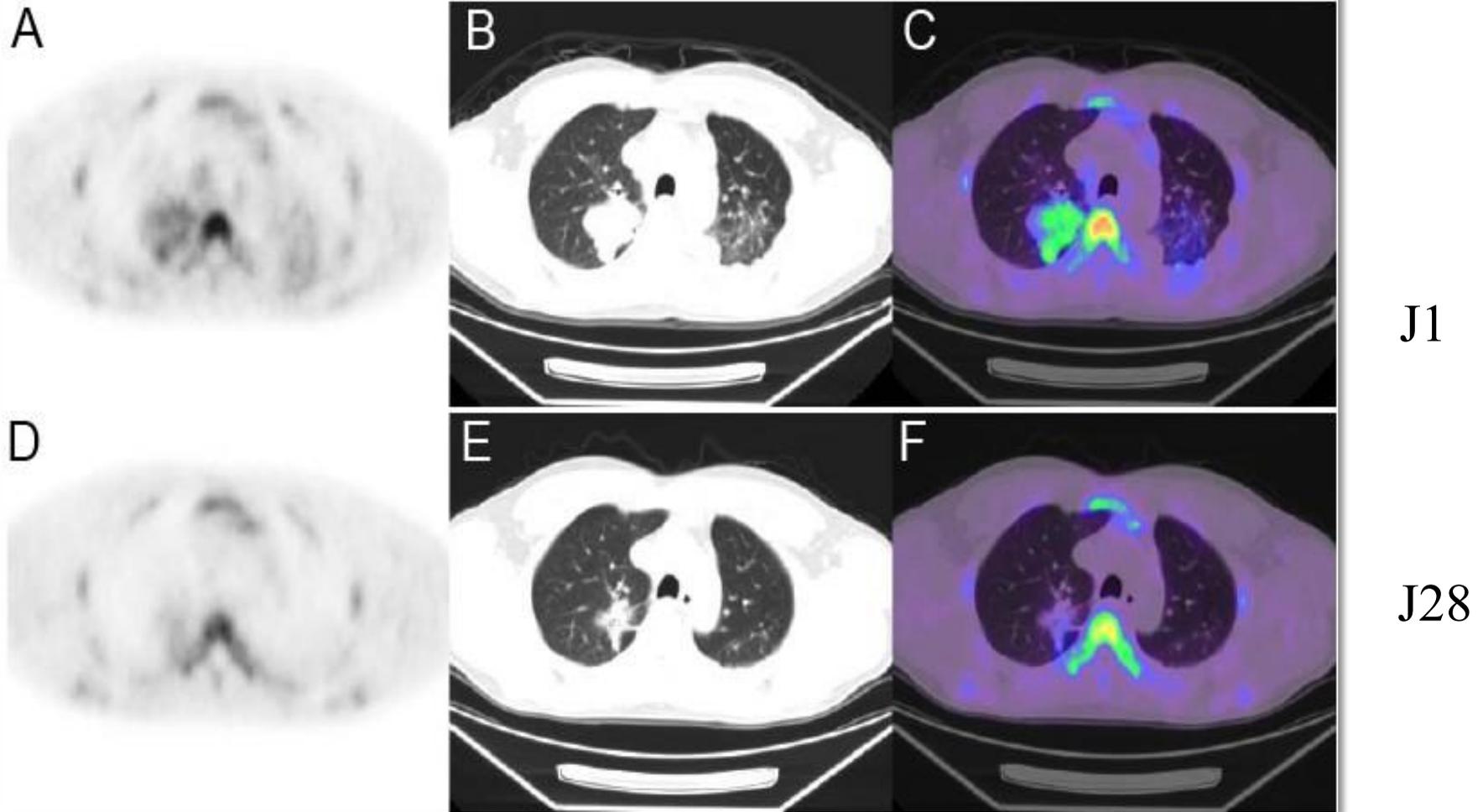
# Tumeurs avec réarrangement de ALK : étude de phase III (PROFILE 1014) comparant **en première ligne** crizotinib contre pémétrexed et cisplatine/carboplatine



	Crizotinib (n = 172)	Chimiothérapie (n = 171)	p
RO %	74 (128)	45 (77)	< 0,0001

# Rapidité d'action des inhibiteurs ALK

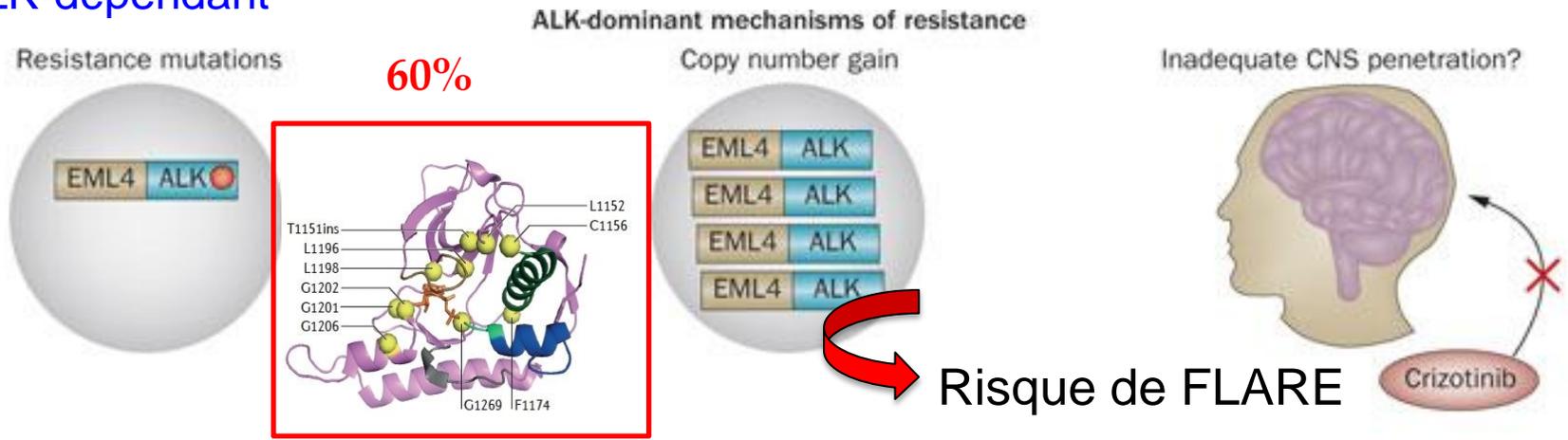
Typique du « choc oncogénique » induit par un inhibiteur ciblant  
une **altération moléculaire addictive**



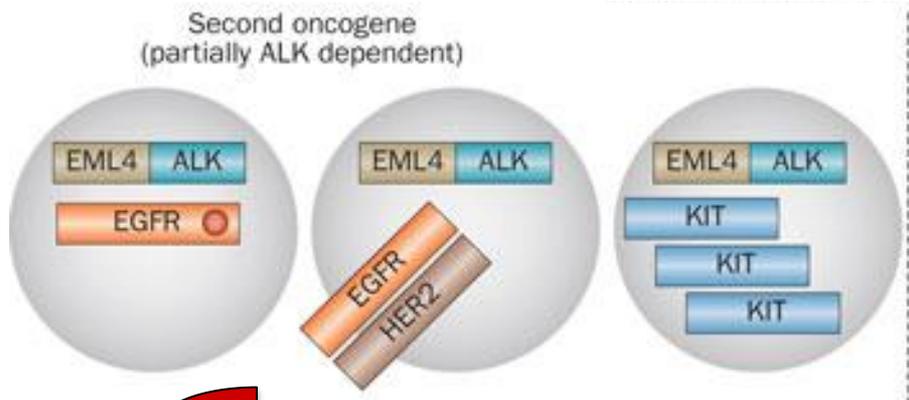
Parfois véritable syndrome de Lazare....

# Résistances II<sup>aires</sup> au crizotinib

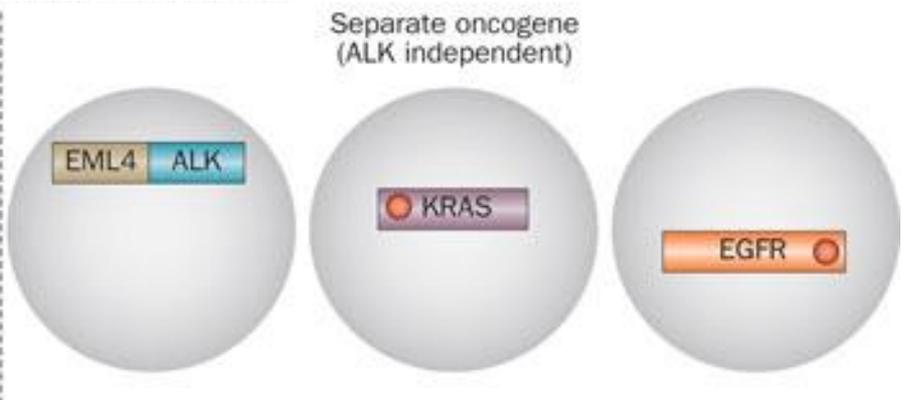
## ALK-dépendant



## ALK-partiellement dépendant



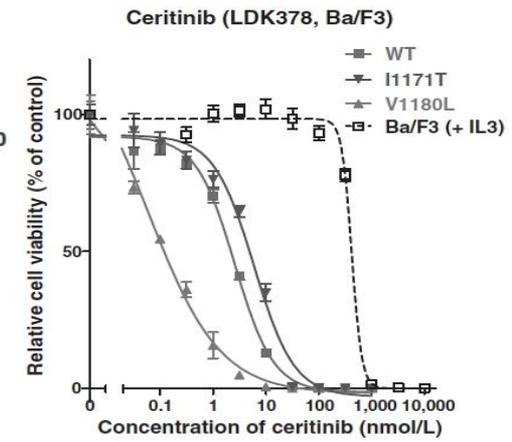
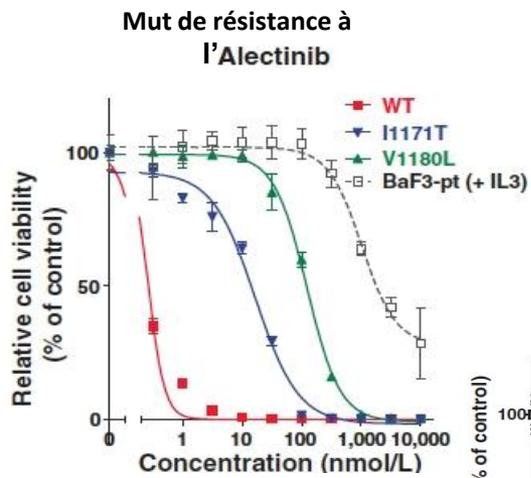
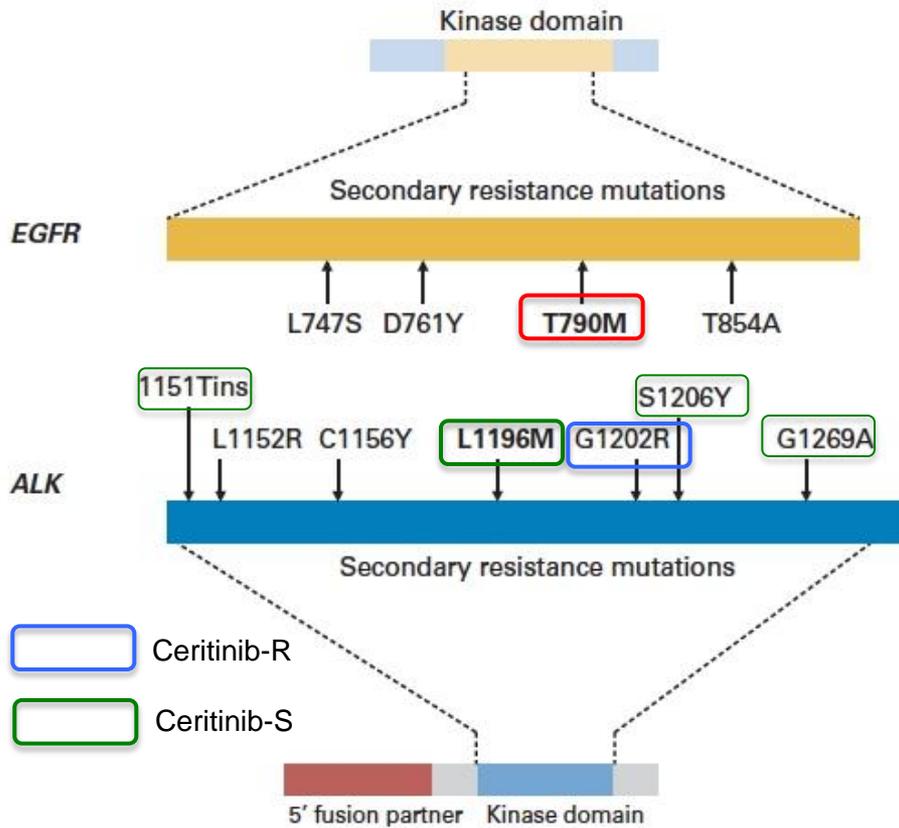
## ALK-indépendant



Risque de FLARE

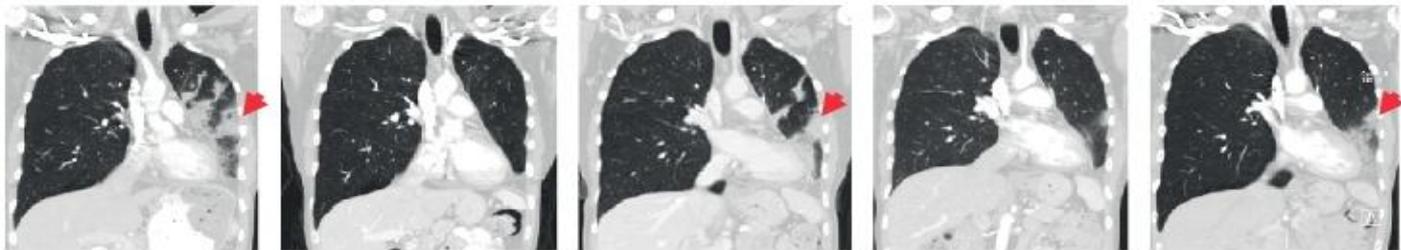
Camidge, D. R. & Doebele, R. C. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* advance online publication 3 April 2012;

# Plus grande complexité des mutations de résistance de ALK (vs. EGFR)



MGH011 lung CT scan

*Friboulet L. et al. Cancer Discov. 2014; 4:662-73*



Baseline      After 8 weeks of crizotinib      After 34 months of crizotinib      After 12 weeks of ceritinib      After 15 months of ceritinib

*EML4-ALK* sequence: WT

**S1206Y**

**G1202R**

# Mutations de résistance secondaires de ALK et inhibiteurs de ALK

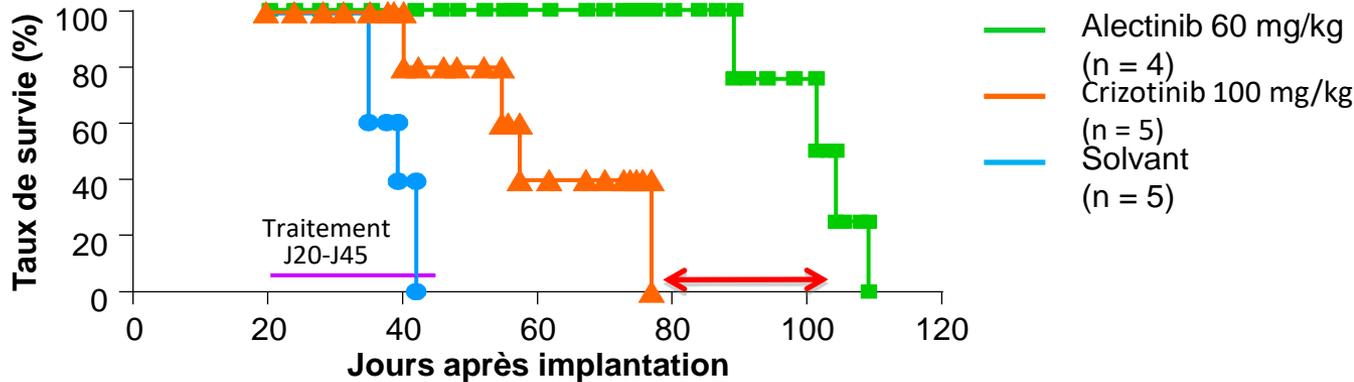
	1 <sup>re</sup> génération	2 <sup>e</sup> génération			3 <sup>e</sup> génération
	Crizotinib (AMM)	Alectinib	Céritinib (AMM)	Brigatinib (ATU)	Lorlatinib (ATU)
<b>G1123S</b>	Résistant	Sensible	Résistant	ND	ND
<b>1151Tins</b>	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible
<b>L1152P/R</b>	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible	Sensible
<b>C1156Y/T</b>	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible	Sensible
<b>I1171T/N</b>	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible	ND
<b>F1174C/L/V</b>	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible	Sensible
<b>V1180L</b>	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible	ND
<b>L1196M</b>	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<b>L1198F</b>	Sensible	Résistant	Résistant	Sensible	Résistant
<b>G1202R</b>	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible
<b>S1206C/Y</b>	Résistant	Sensible	Sensible	Résistant	Sensible
<b>F1245C</b>	Résistant	ND	Sensible	ND	ND
<b>G1269A/S</b>	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible

Différentes mutations de ALK et différents profils de sensibilité ou de résistance des inhibiteurs de kinase de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération

# Effacité thérapeutique des molécules de 2<sup>ème</sup> génération

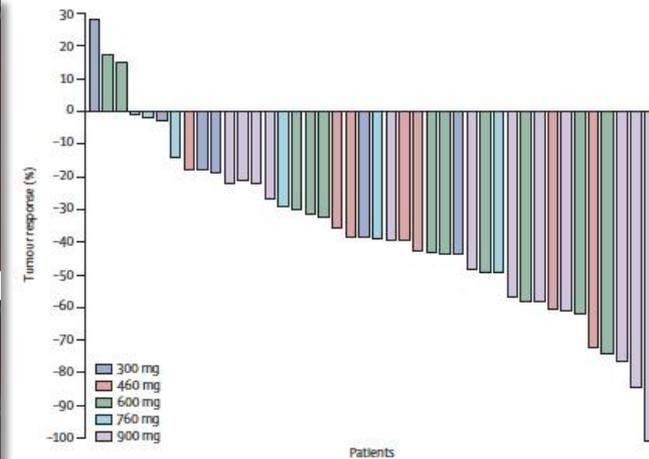
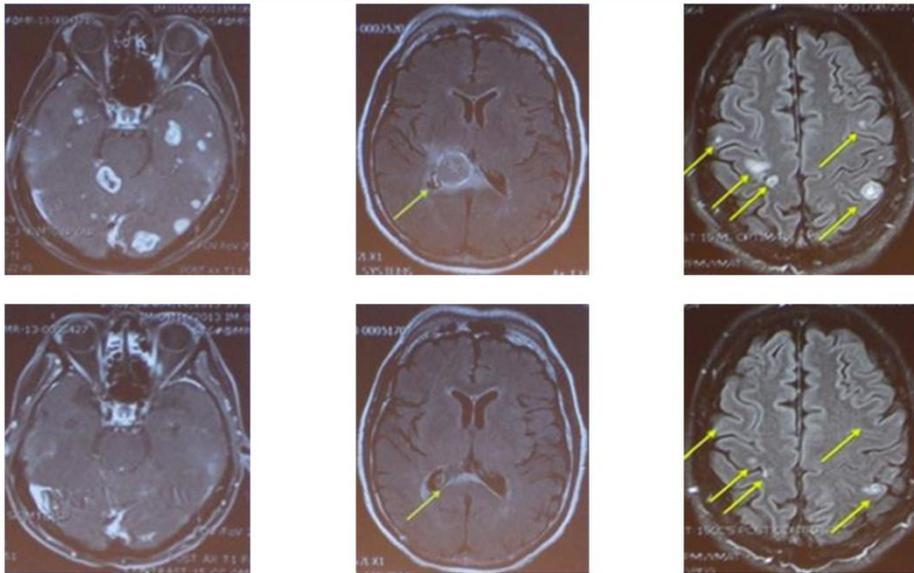
Plus de « sanctuaire » anatomique (cerveau) ?

NCI-H2228 (CBNPC avec réarrangement EML4-ALK greffés dans le cerveau de souris *nudes*)



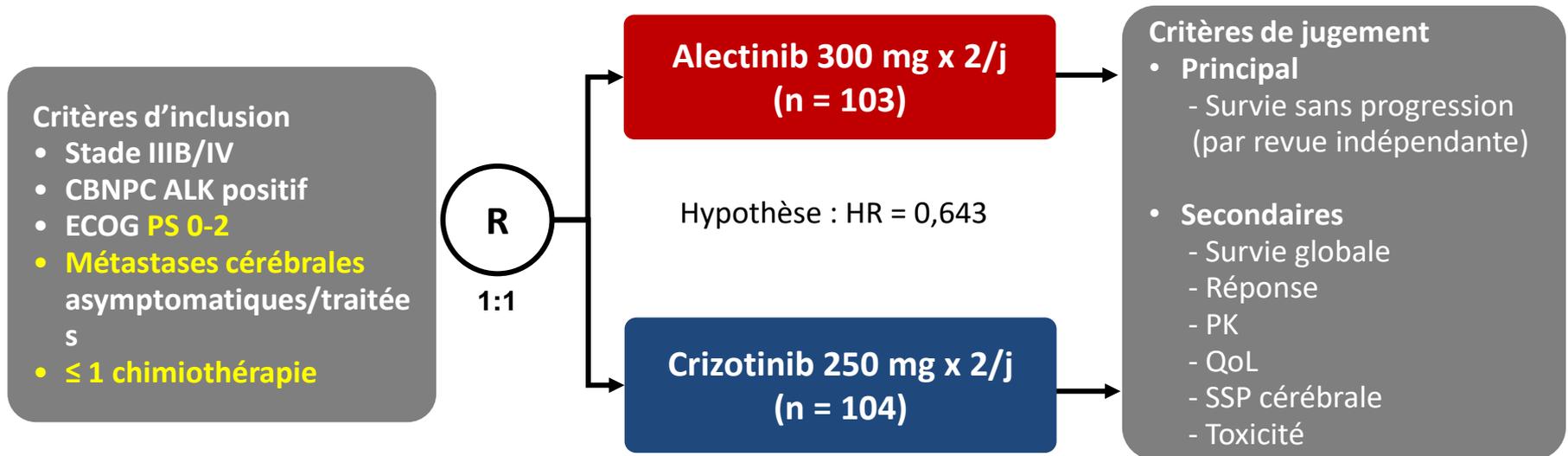
Phase I  
Alectinib

Effacité sur  
localisation  
cérébrales



Gadgeel SM et al. Lancet Oncol 2014, 15:1119-28

# Étude J-ALEX : phase III alectinib vs. crizotinib



- Facteurs de stratification
  - Stade IIIB/IV versus rechute
  - Chimiothérapie préalable (0 versus 1)
  - ECOG PS (0/1 versus 2)
- Objectif principal : survie sans progression

# Étude J-ALEX : phase III alectinib vs. crizotinib

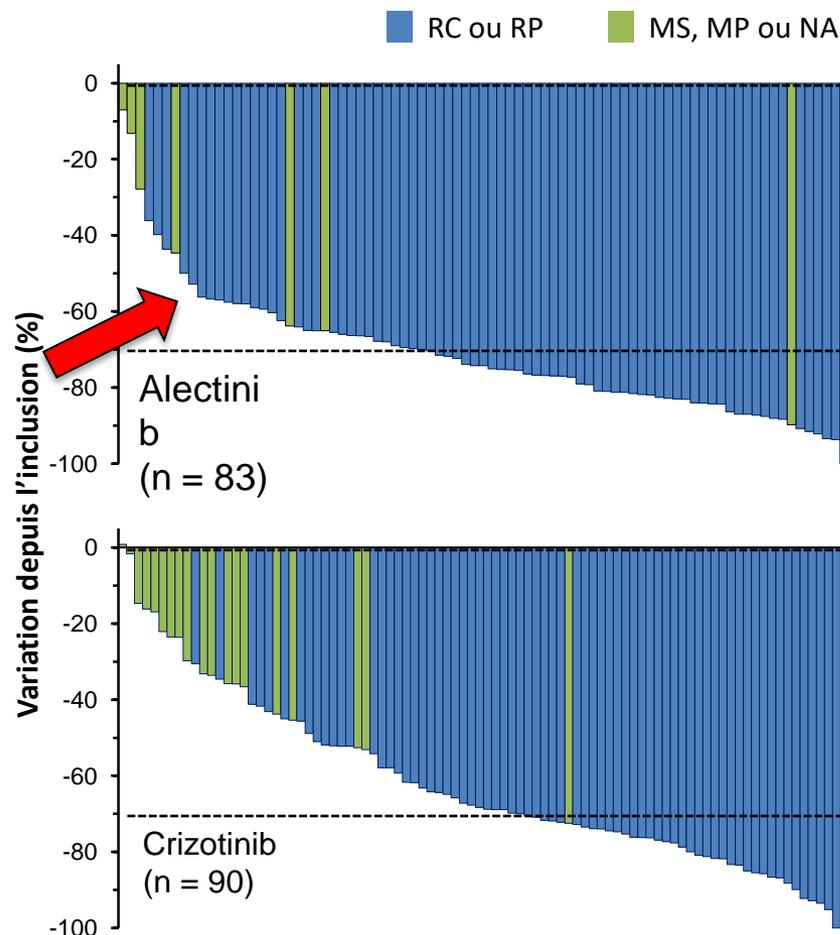
## Réponse objective

### Investigateurs

	Alectinib (n = 103)	Crizotinib (n = 104)
ORR (IC <sub>95</sub> )	85,4 % (78,6-92,3)	70,2 % (61,4-79,0)
RC ou RP	88	73

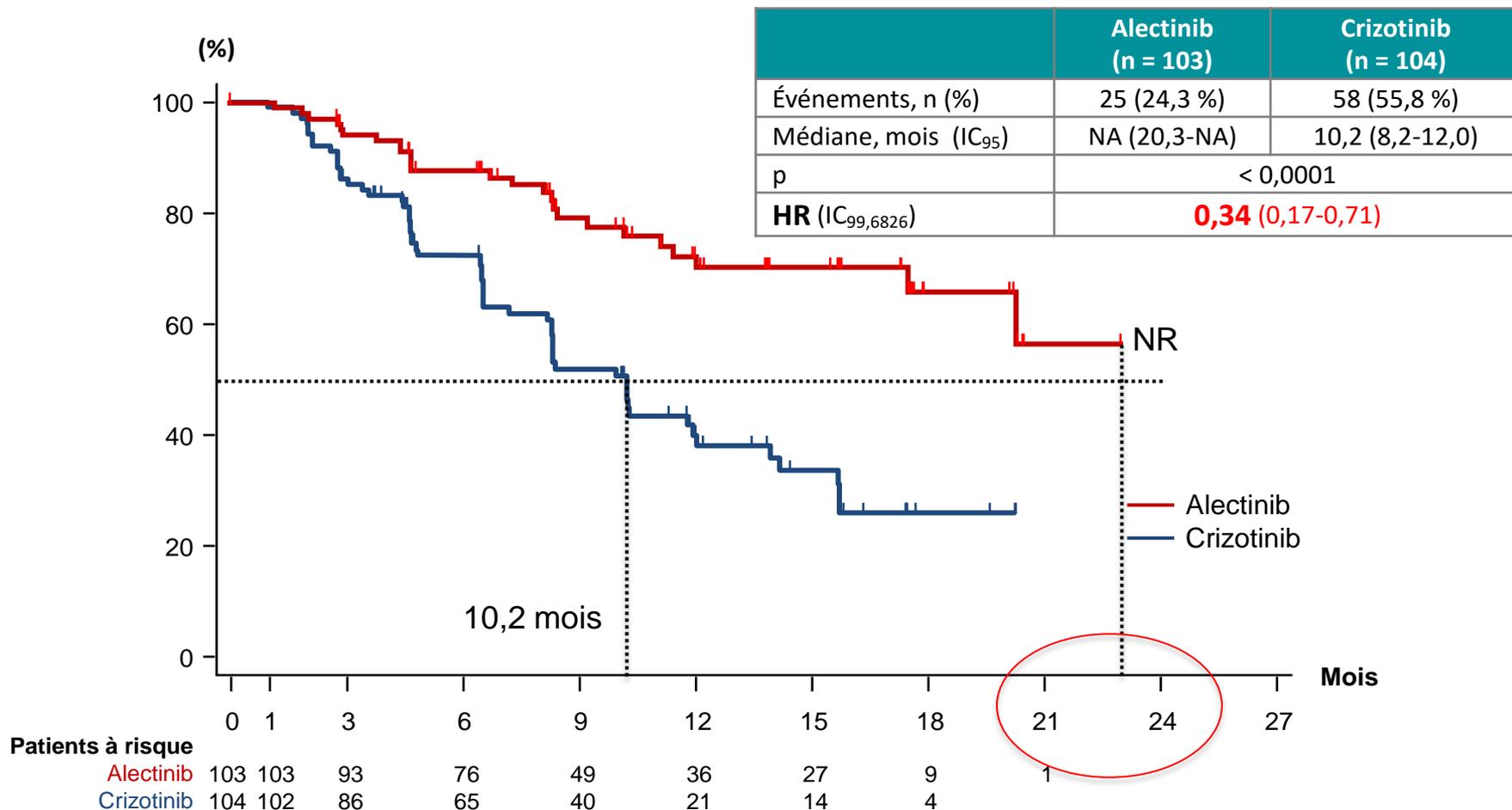
### Centralisée

	Alectinib (n = 83)	Crizotinib (n = 90)
ORR (IC <sub>95</sub> )	<b>91,6 %</b> (85,6-97,5)	78,9 % (70,5-87,3)
RC ou RP	76	71

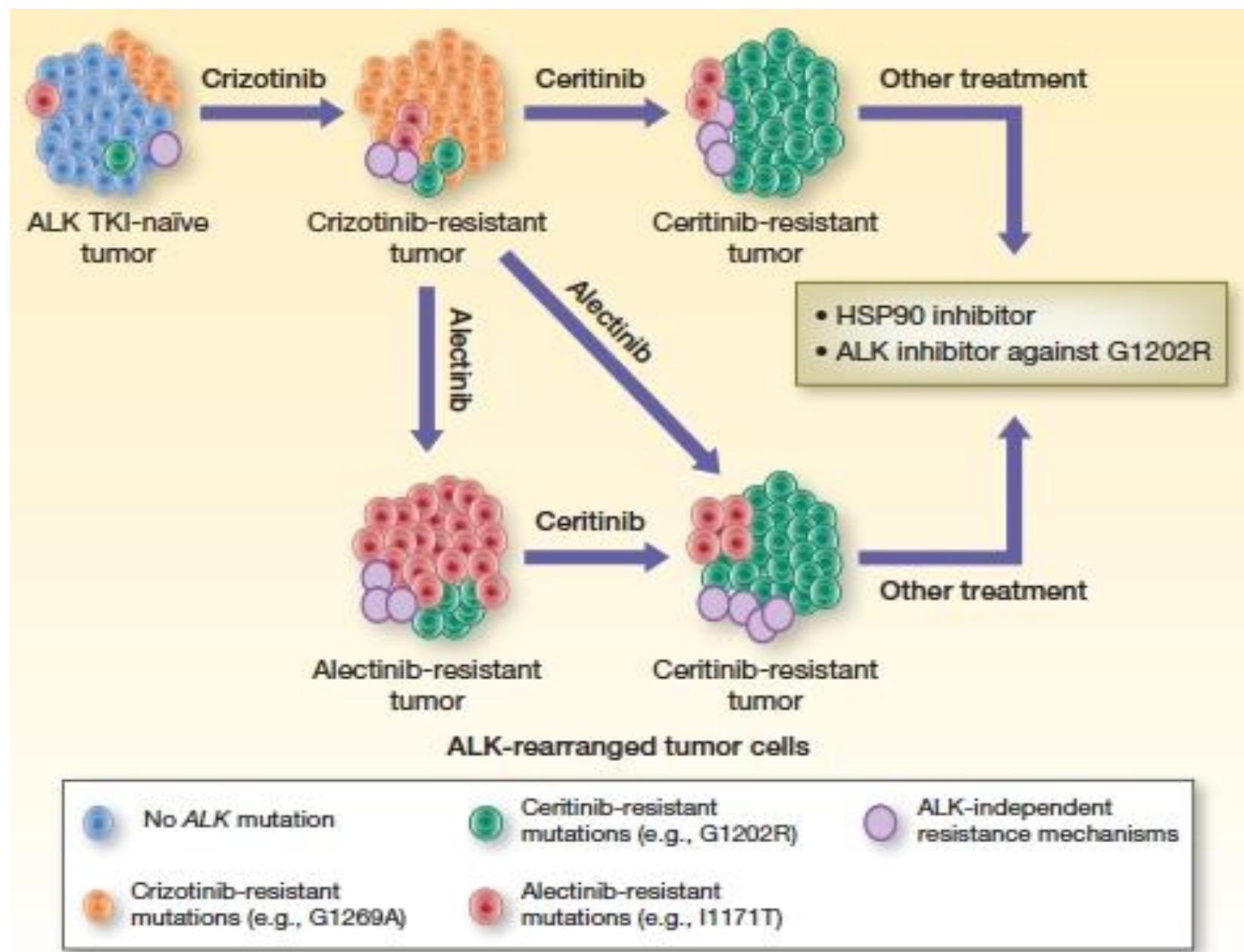


# Étude J-ALEX : phase III alectinib vs. crizotinib

Survie sans progression: **≥ 2 ans !!**

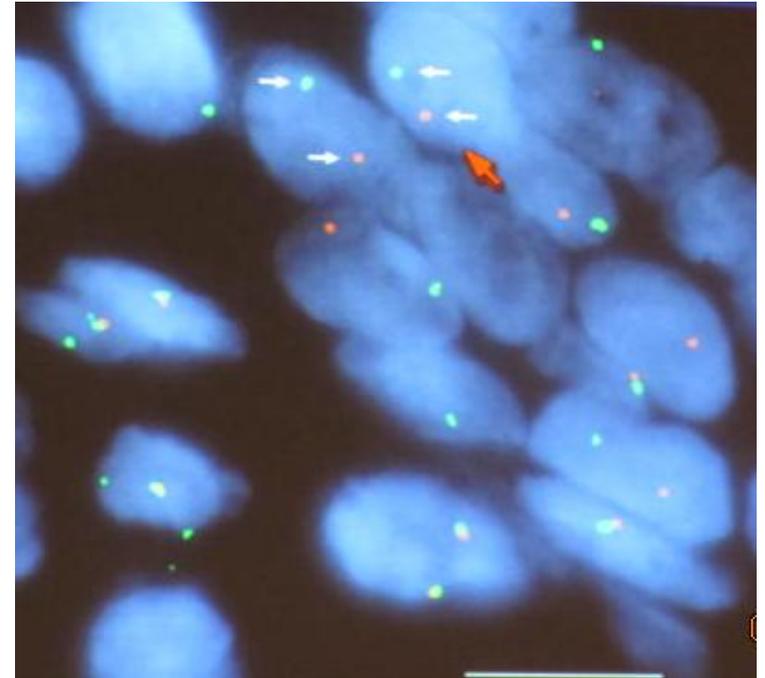


# Une stratégie séquentielle

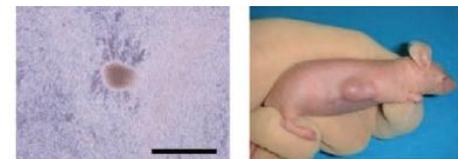


# Activité du crizotinib chez les patients présentant un ré-arrangement ROS1

- ROS1 en 6q22
- Diagnostic par sonde FISH « *break apart* »
- Exclusif de ALK, EGFR
- Traitement par crizotinib 250 mg matin et soir
- Âge médian : 47 ans
- 78 % non fumeurs
- Tous adénocarcinomes
- 1% des CBNPC



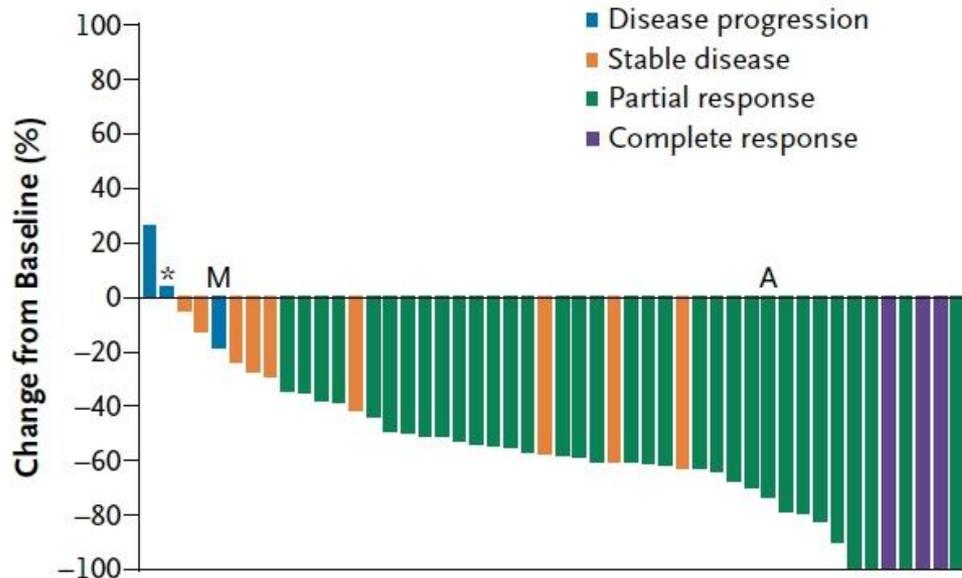
VOLUME 18 | NUMBER 3 | MARCH 2012 nature medicine



# Activité du crizotinib chez les patients présentant un réarrangement ROS1

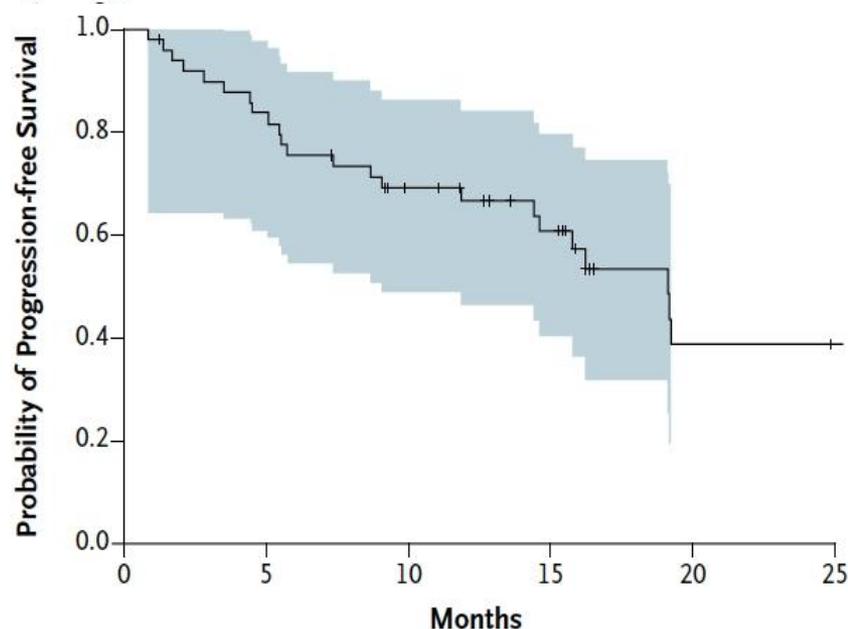
Phase I: Shaw A. *et al.*

Best Response



ORR= 72%

Durée médiane de réponse=17,6 mois



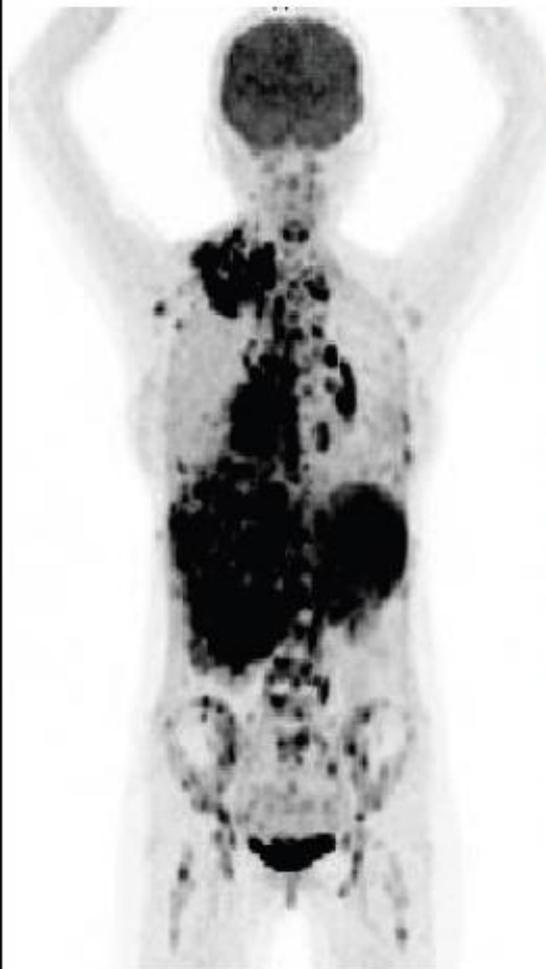
No. at Risk

Crizotinib	50	41	30	21	8	7
------------	----	----	----	----	---	---

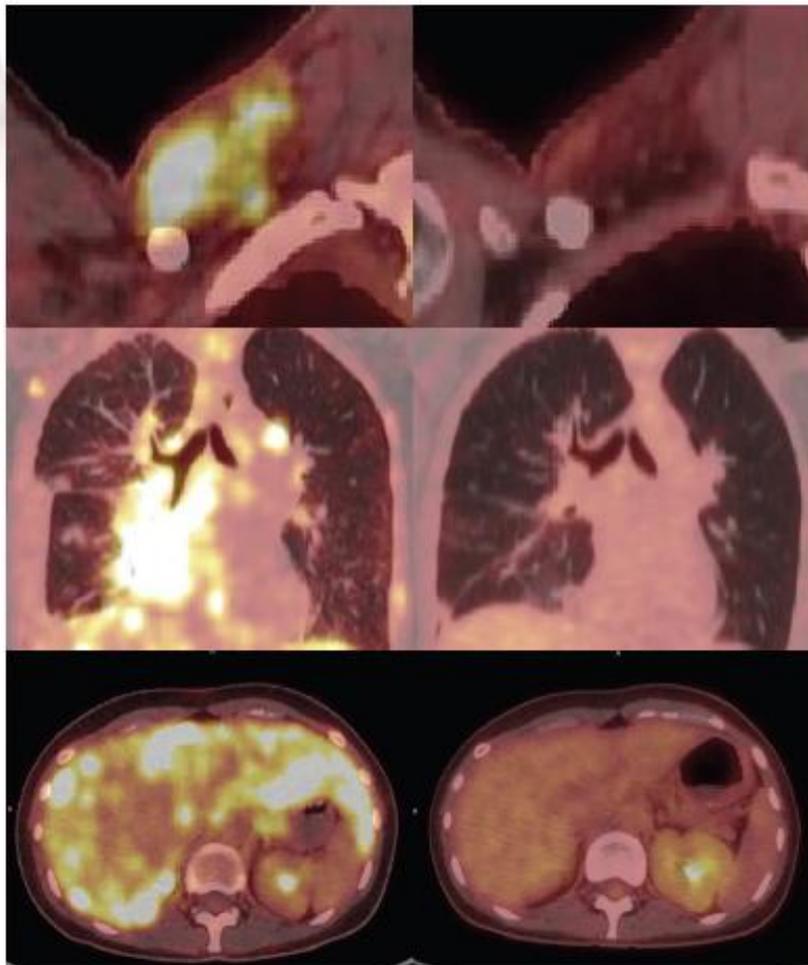
Médiane PFS=19,2 mois

Femme, jamais fumeuse, 30 ans, Chinoise en France depuis 10 ans

IHC+ et Transcrit ROS1-SDC4

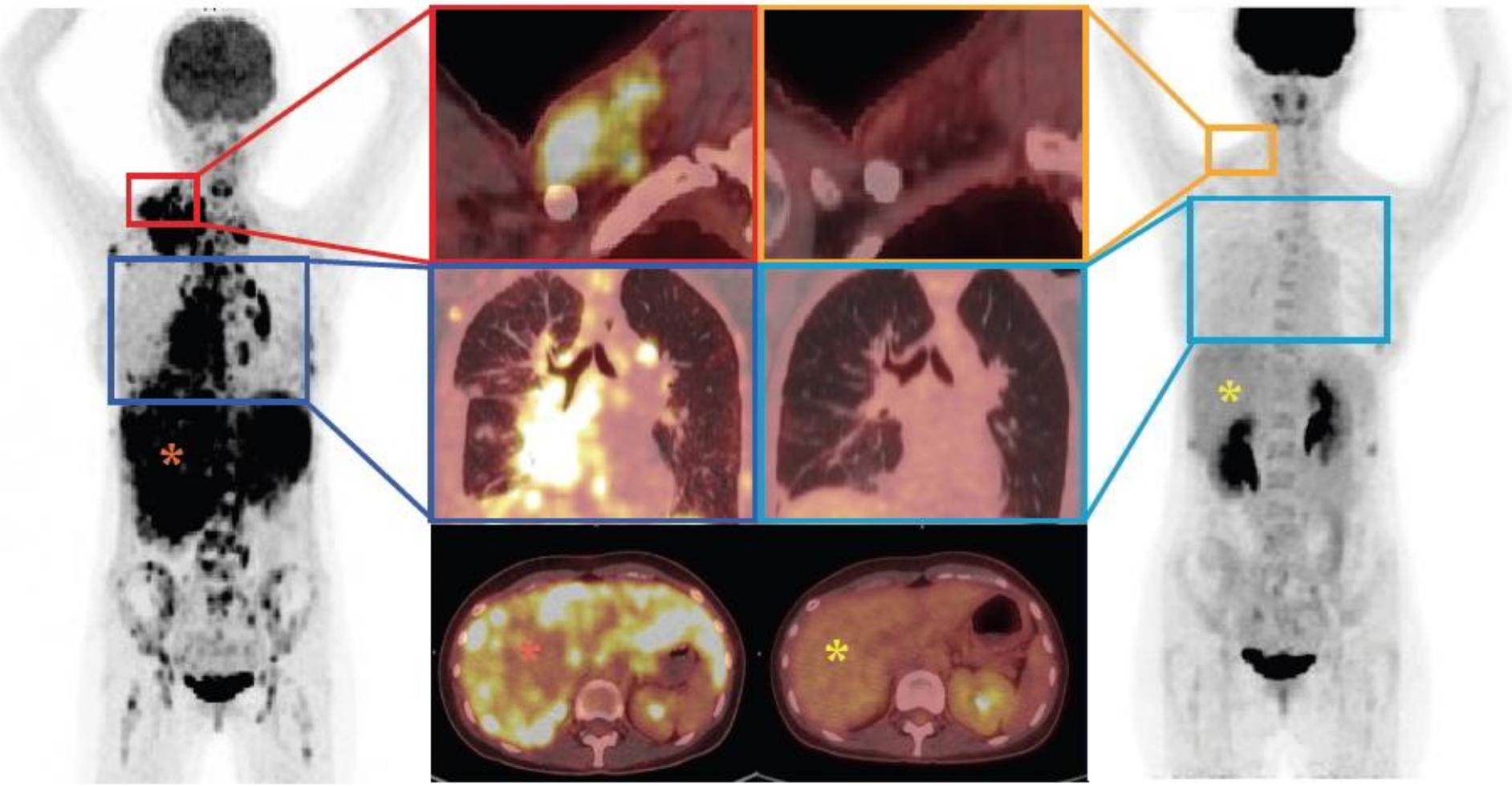


J-1 début de traitement



J30 de crizotinib

Femme, jamais fumeuse, 30 ans, Chinoise en France depuis 10 ans  
IHC+ et Transcrit ROS1-SDC4



J-1 début de traitement  
CIVD, hémorragie alvéolaire  
PS=4, Réanimation Bichat

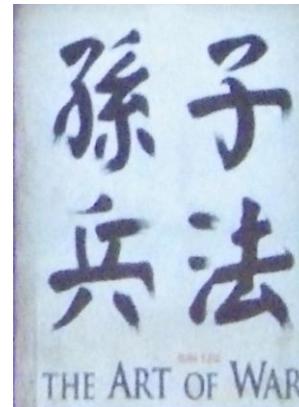
J30 de crizotinib  
Ambulatoire:  
reprise du travail

# La 2<sup>ème</sup> grande révolution thérapeutique dans les cancers broncho-pulmonaires: L'immunothérapie

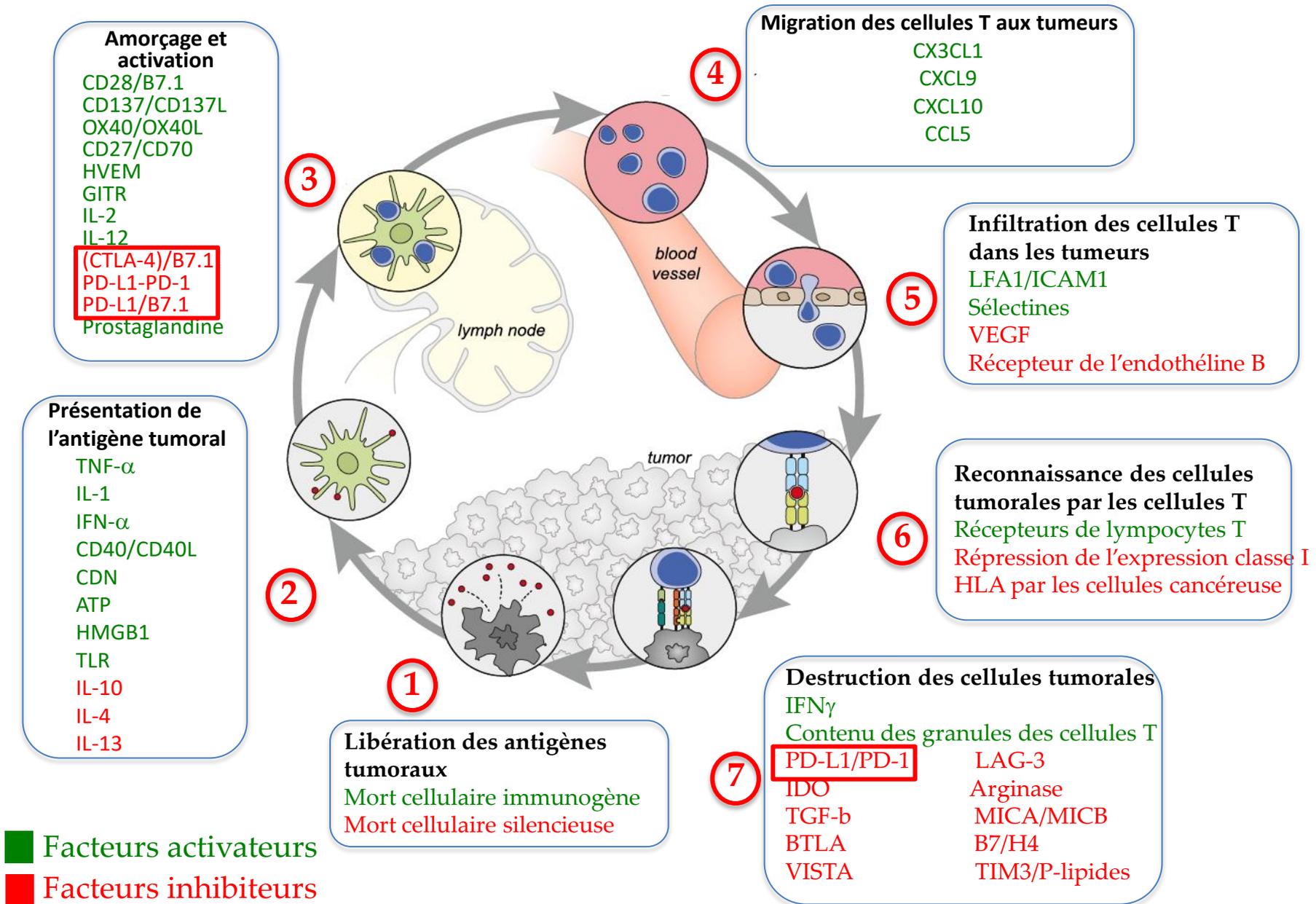
L'excellence suprême consiste à casser  
la résistance de l'ennemi...sans  
combattre

Sun Tzu (544-496 av JC)

« L'Art de la Guerre »



# Le cycle de la réponse immunitaire aux cancers

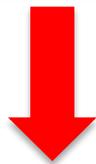
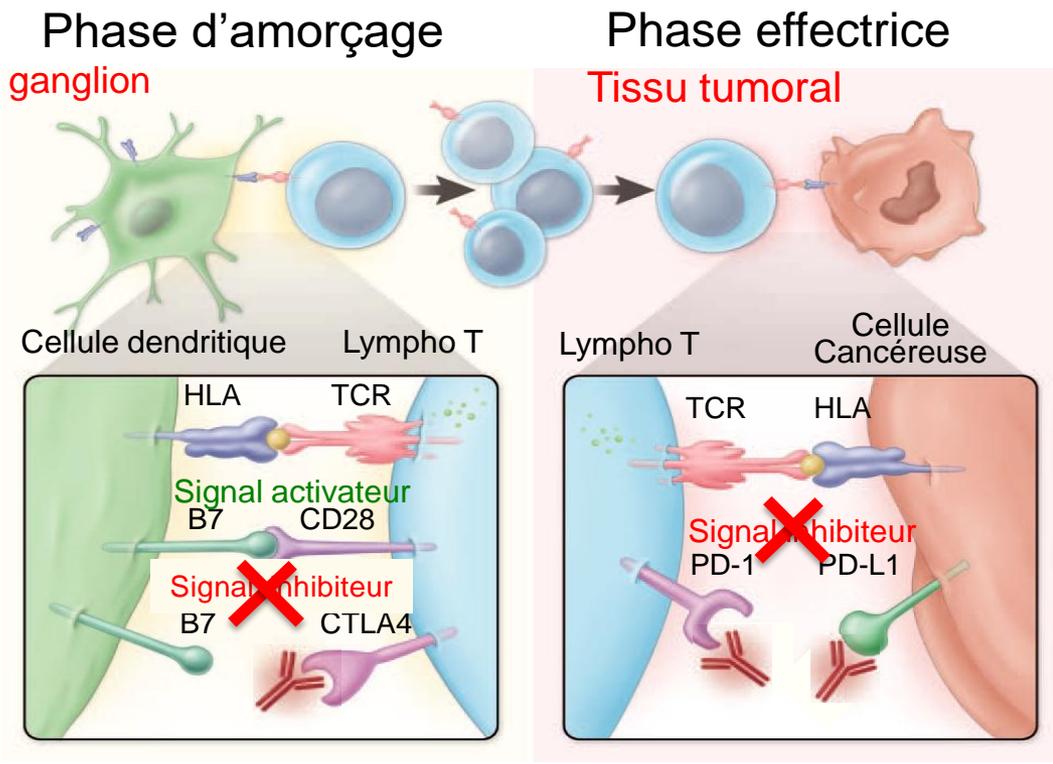


# Le ciblage des points de contrôle immunitaires



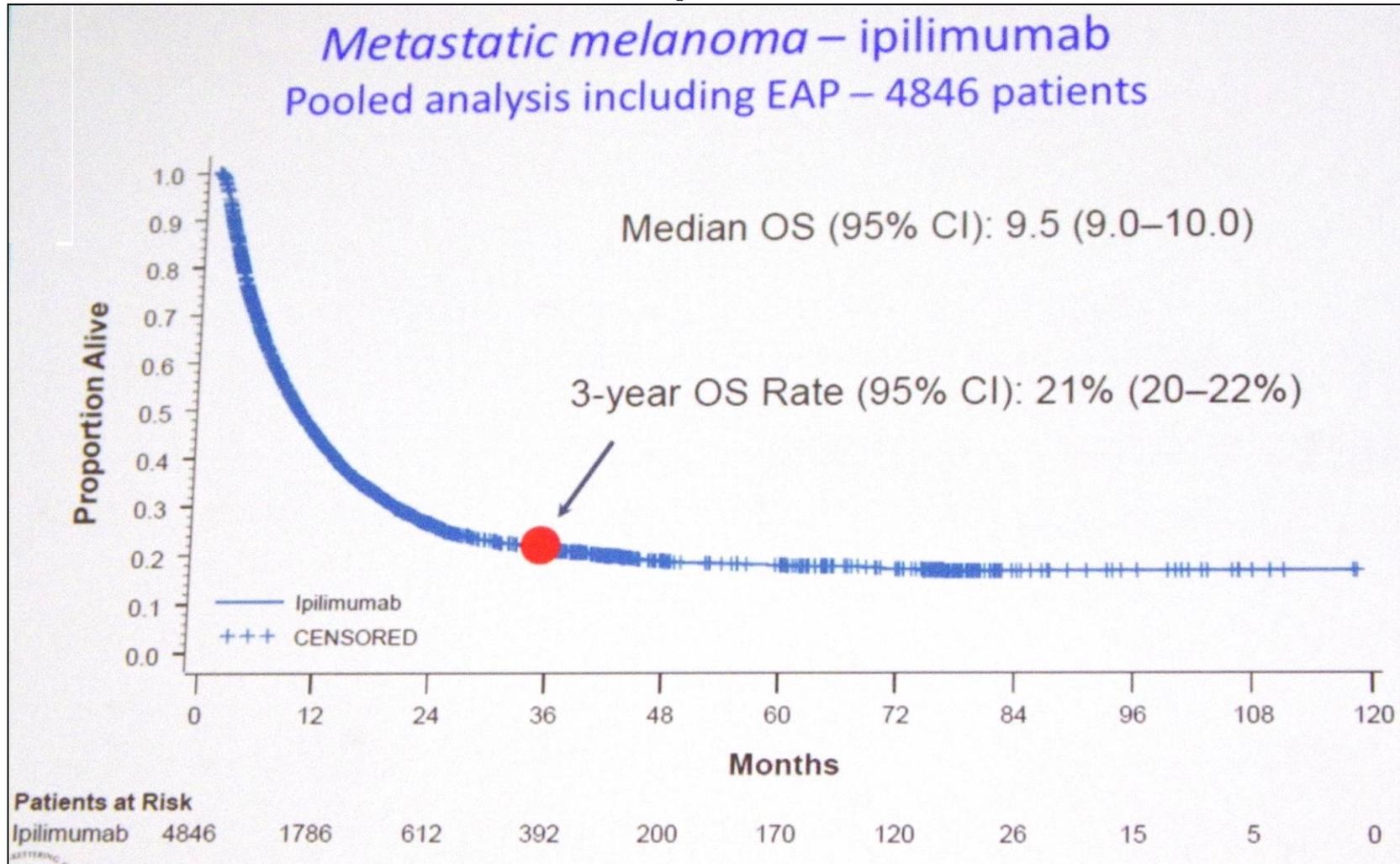
Anticorps **Anti-PD-1** ciblent les cellules T infiltrant la tumeur (TILs)  
Anticorps **Anti-PD-L1** ciblent les cellules tumorales

Anticorps **Anti-CTLA-4** ciblent les lymphocytes T périphériques des ganglions



PD-1	CTLA-4
Régule l'activité des cellules T effectrices dans les tissus et la tumeur	Régule les étapes précoces de l'activation des lympho T
Exprimé par toutes les cellules sanguines	Exprimé exclusivement par les lympho T
Expression induite c/o les autres lymphocytes: B et cellules NK...	

# Preuve de principe de l'immunothérapie: le plateau de survie avec l'anticorps anti-CTLA-4 dans le mélanome métastatique



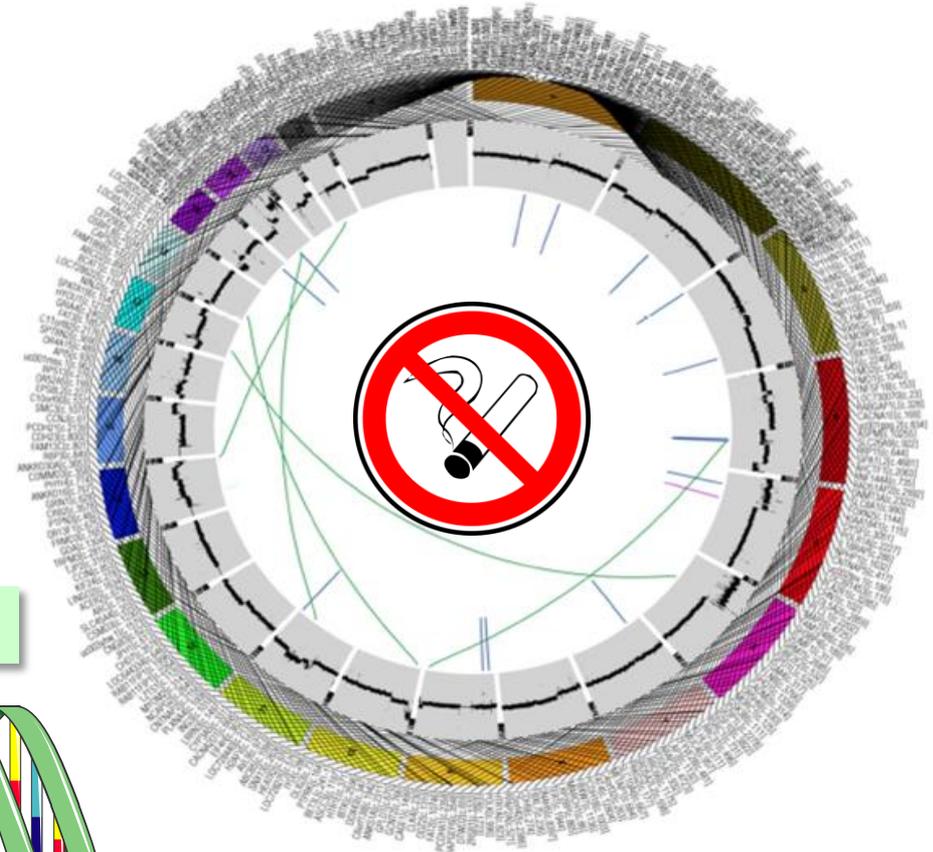
1/5<sup>ème</sup> des patients vivants à 10 ans !!!!

40% des patients vivants à 3 ans sous anti-PD-1

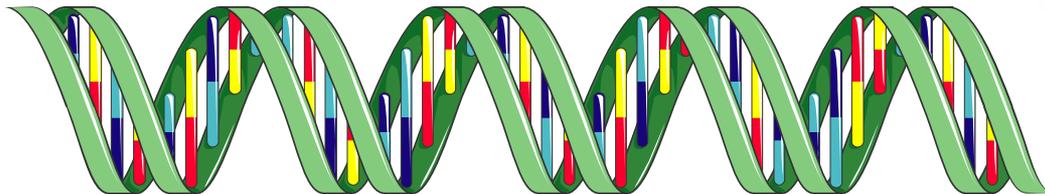
# Cancers des fumeurs ≠ cancers des non ou « petits » fumeurs

*Un paquet de tabac fumé = 1 mutation*

- Nombre médian d'altérations moléculaires chez un fumeur atteint d'un cancer ayant consommé 40 PA = **15 600**
- 1 PA = 365 paquets de cigarettes pendant 1 an



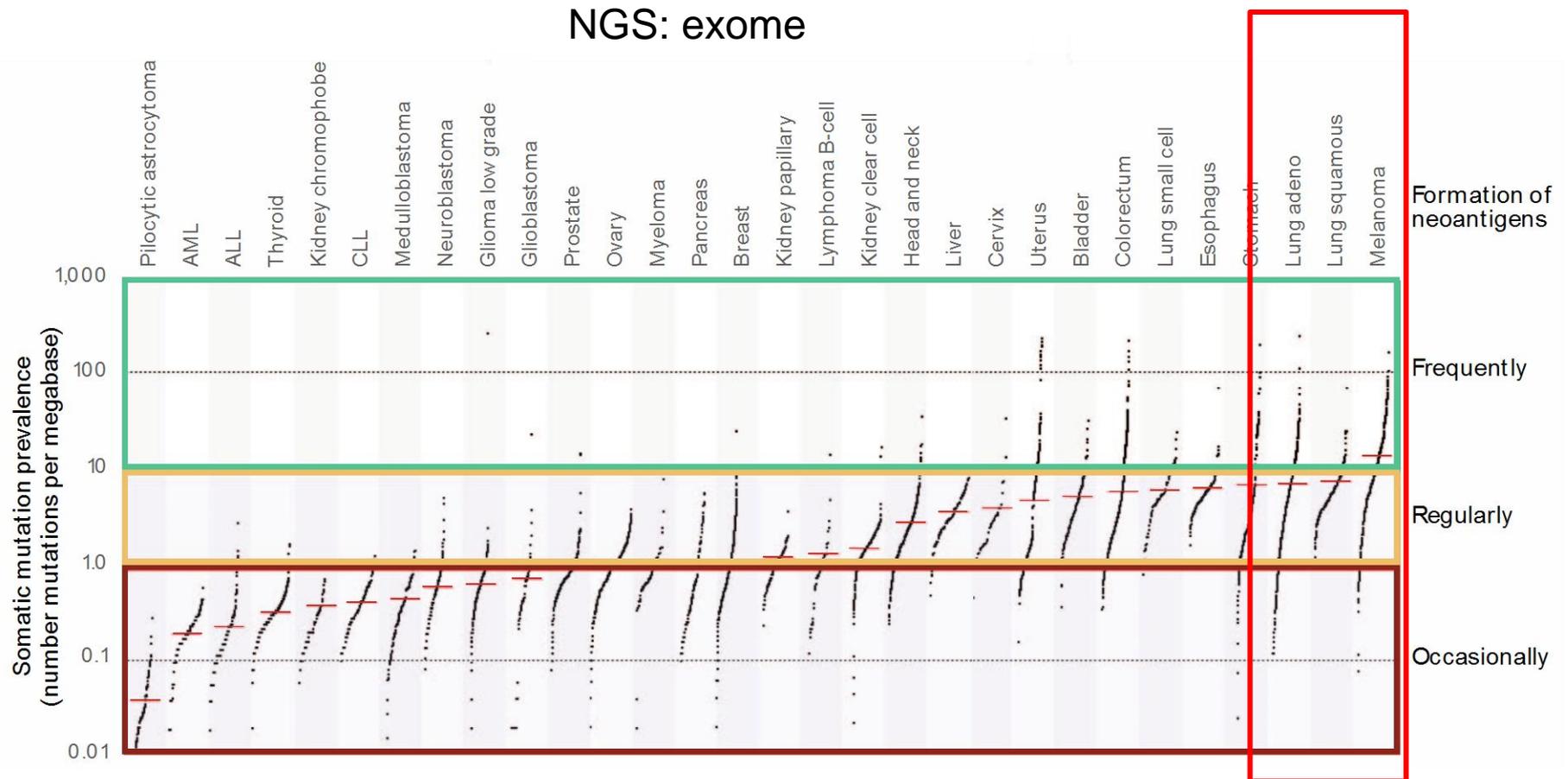
=> autant de néo-épitopes antigéniques



...et tabac => Inflammation +++ Rôle des inhibiteurs de checkpoint immunitaire

# Charge mutationnelle et néo-antigènes

- Mutations et néo-antigènes selon les cancers

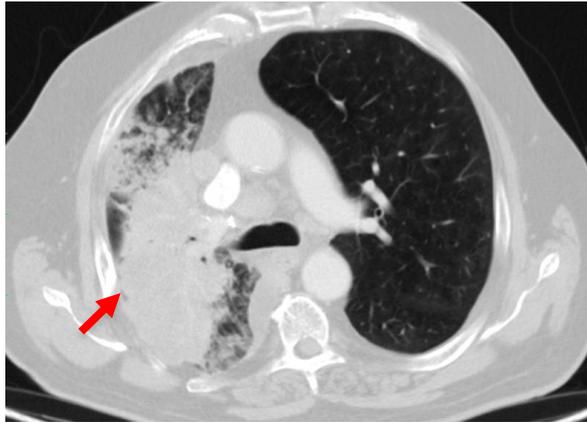


*Lawrence MS et al. Nature 2013; 499: 214-18*  
*Rizvi NA et al., Science 2015; 348: 124-128.*

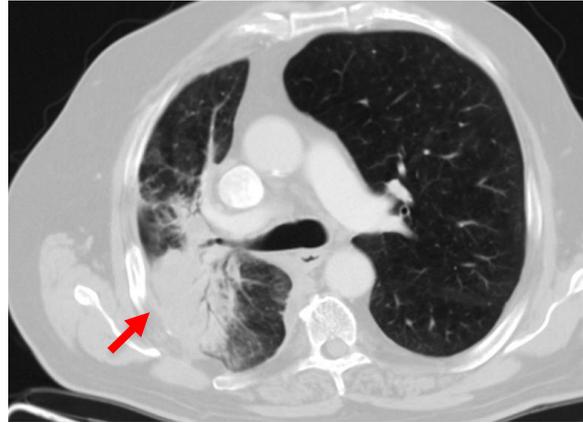
Homme de 64 ans avec with épidermoïde rechutant après lobectomie inf. droite;  
cisplatine + gemcitabine,  
docetaxel,  
erlotinib;  
PD-L1 positif

Hospital Universitario Vall d'Hebron (Cruz/Taberneró).

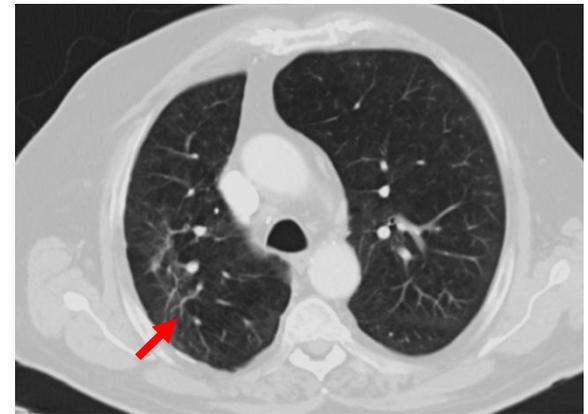
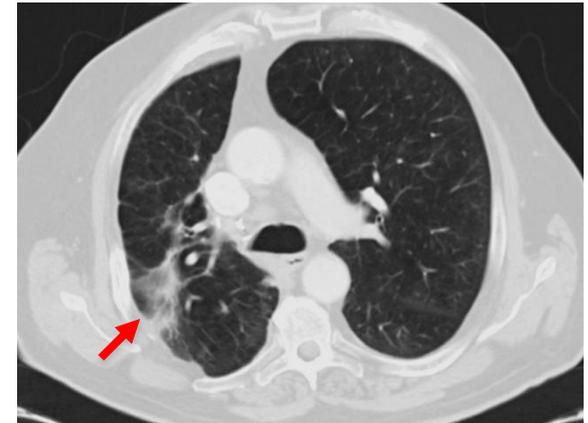
**Baseline**



**Post C2 (Semaine 6)**

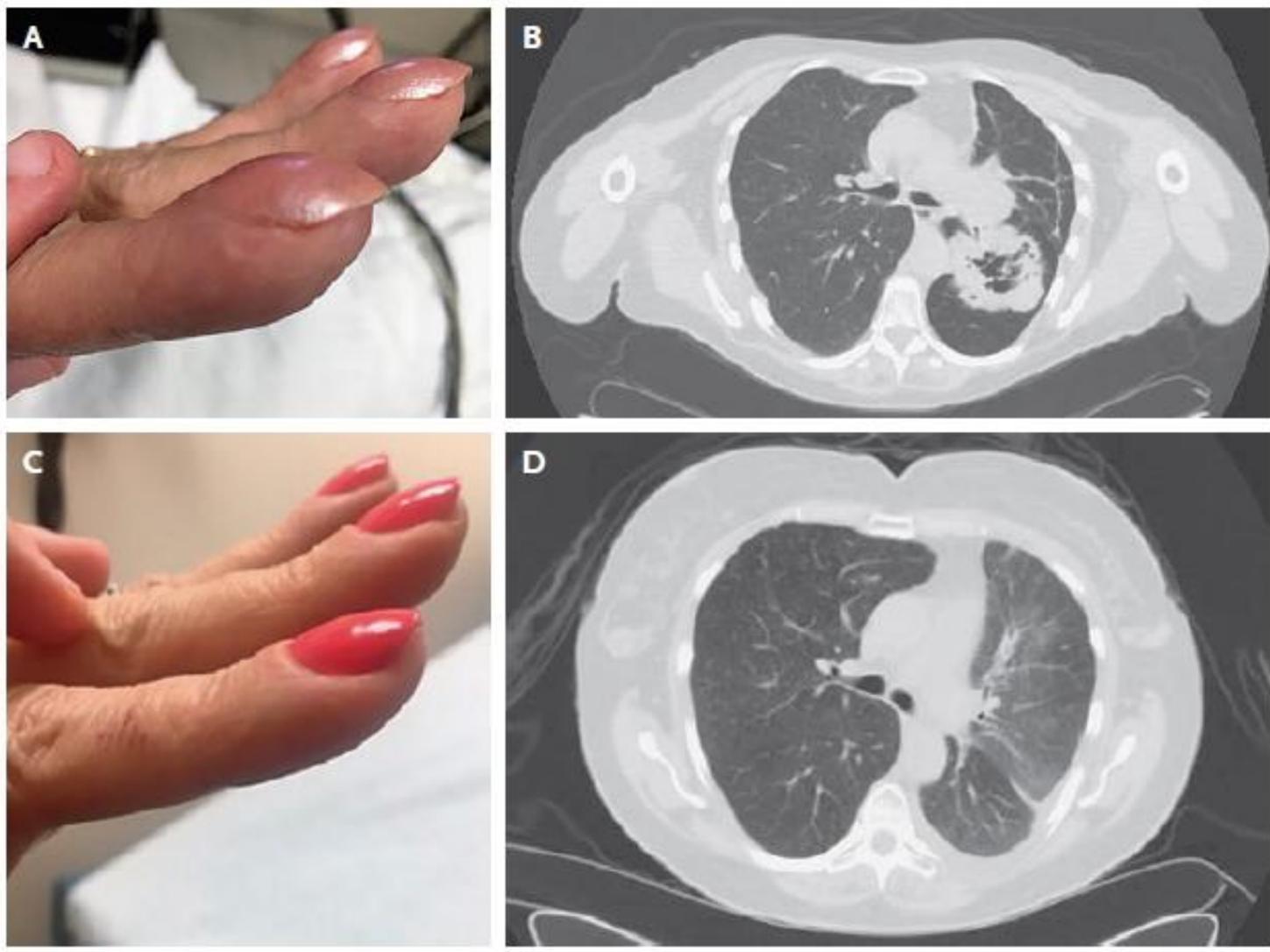


**Post C12 (Semaine 36)**

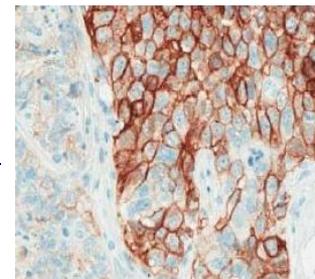


*Phase 1 Atezolizumab (Genentech)  
Soria et al. ECCO 2013*

# Regression of Clubbing after Treatment of Lung Cancer



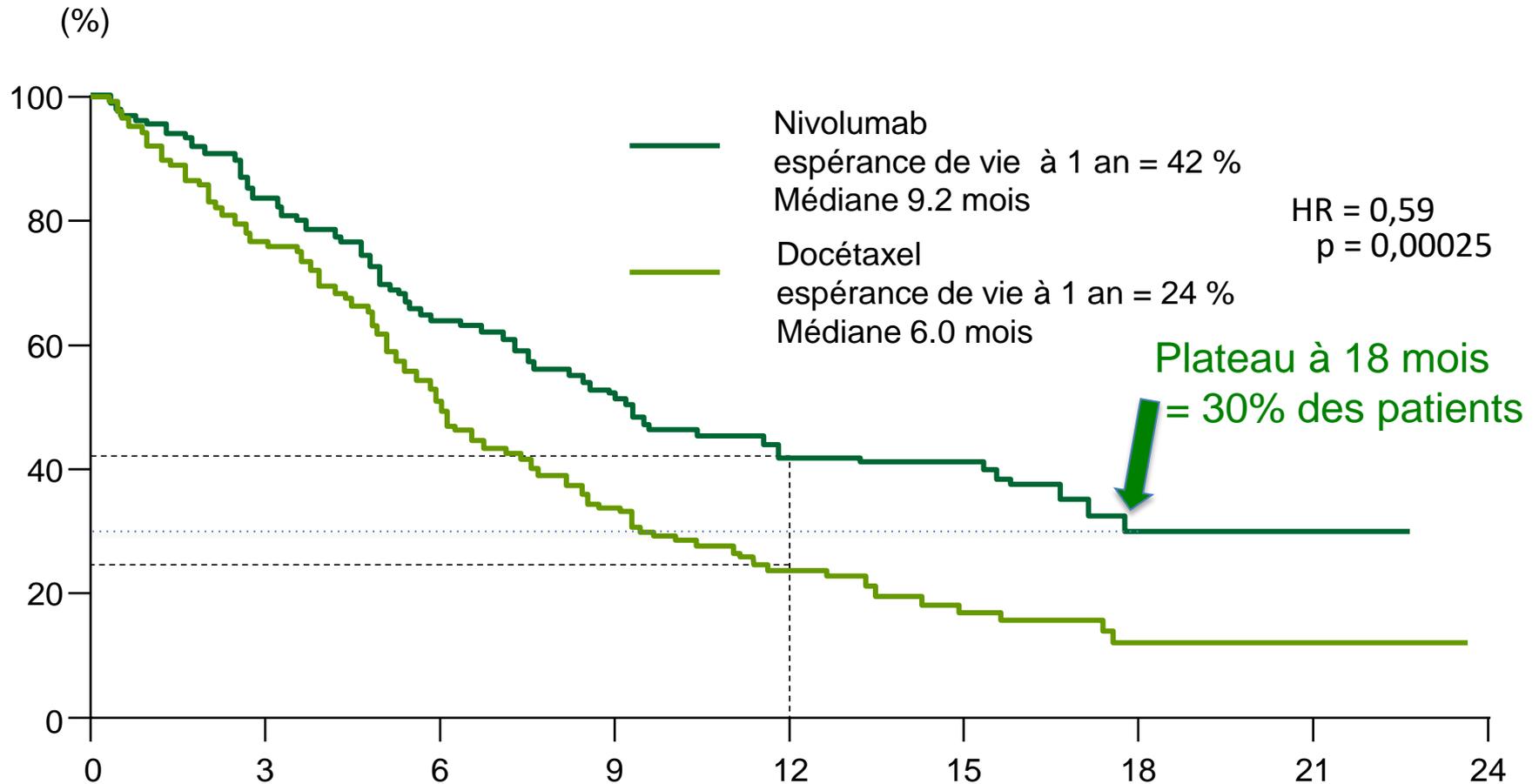
Clinical use of the target: **PD-L1** expression as a biomarker of **response** to anti-PD-1/anti-PD-L1 will need the standardization of many technical parameters !



Drug	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	MEDI4736
Sponsor	BMS	MSD (Merck)	Roche	MedImmune
Anti-PD-L1	28.8	22C3	SP142	SP263
Platform	DAKO	DAKO	VENTANA	VENTANA
Tissue	Archival	Recent	Arch/Recent	Arch/Recent
Cells scored	Tumor cell membrane	Tumor cell (and stroma)	Infiltrating immune	
Cut-off	> 1% or 5%	> 1% (me... 5...)		
% of patients	56 or 49%	25%	11%	48%

Rabbit mAb E1L3N Cell signaling™ (Ventana)  
 Nombreux articles ...mais pas dans les essais...

# Inhibiteur de PD1 : Nivolumab (Phase 3, 2<sup>ème</sup> ligne, carcinomes bronchiques épidermoïdes)



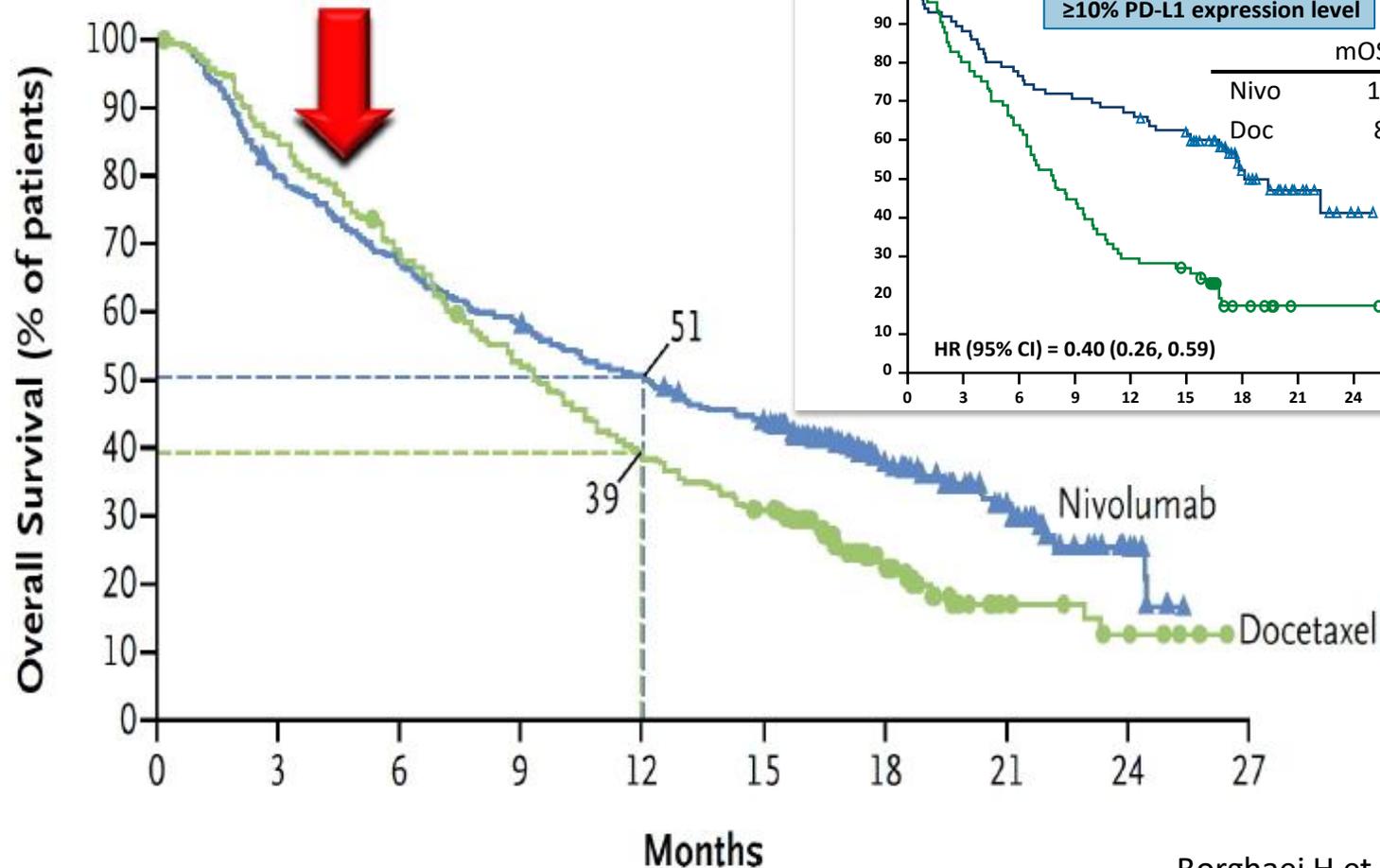
**Checkmate 017**

*Brahmer J. et al. NEJM June 2015  
ASCO 2015, Spigel DR et al., abstr. 8009*

# Phase 3 trial **Checkmate 057** comparing in 2<sup>nd</sup> line setting nivolumab to docetaxel in **non-squamous NSCLC**

Overall Survival

n= 582

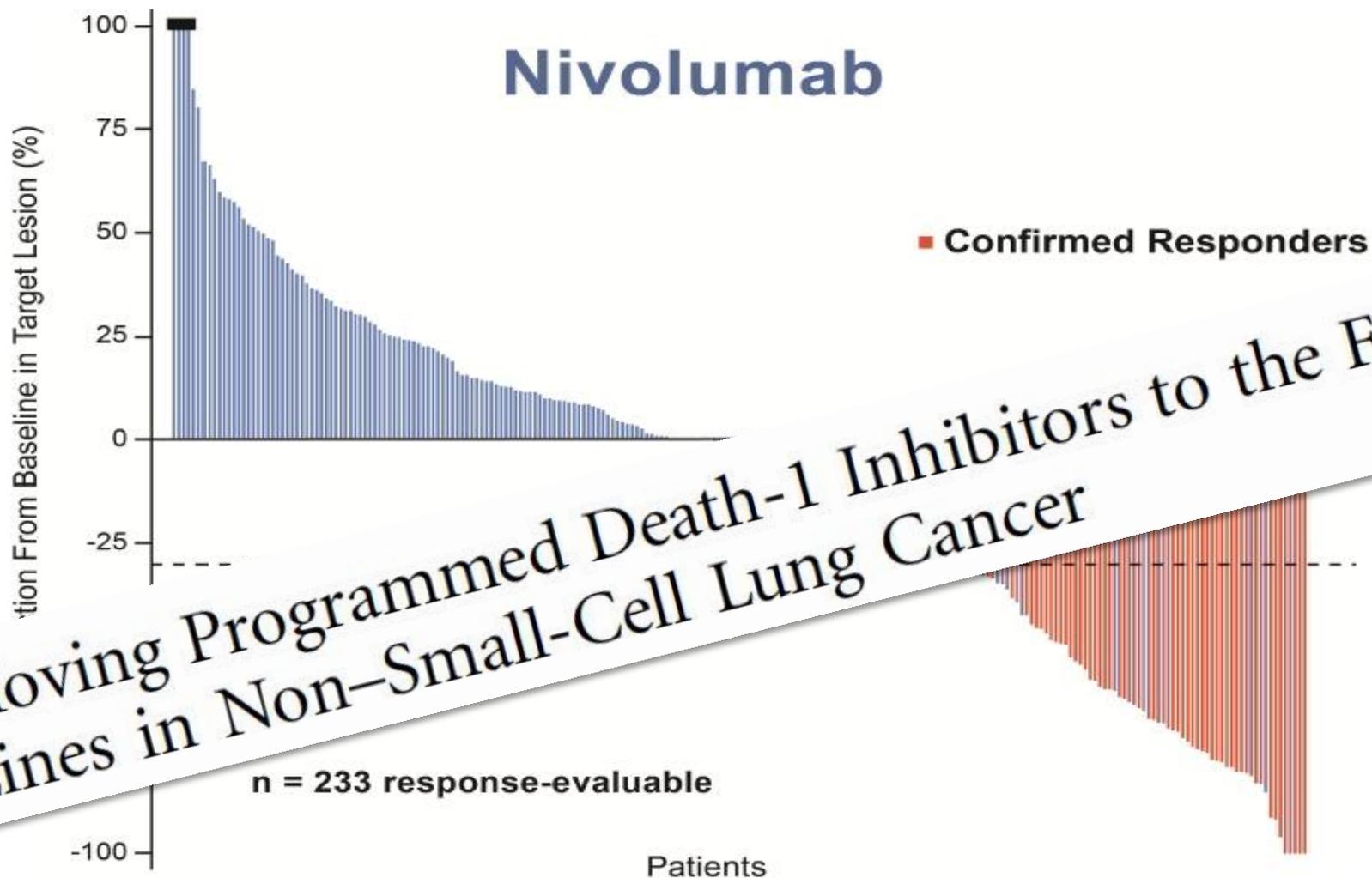


No. at Risk

Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Borghaei H et al. NEJM 2015  
Paz-Ares et al, ASCO 2015

# Essai de phase 3 **Checkmate 057** comparant en 2<sup>ème</sup> ligne, le nivolumab au docetaxel dans les CBNPC non-épidermoïde



Moving Programmed Death-1 Inhibitors to the Front Lines in Non-Small-Cell Lung Cancer

Docetaxel 290 244 194 150 111 89 61 23 6 4 0

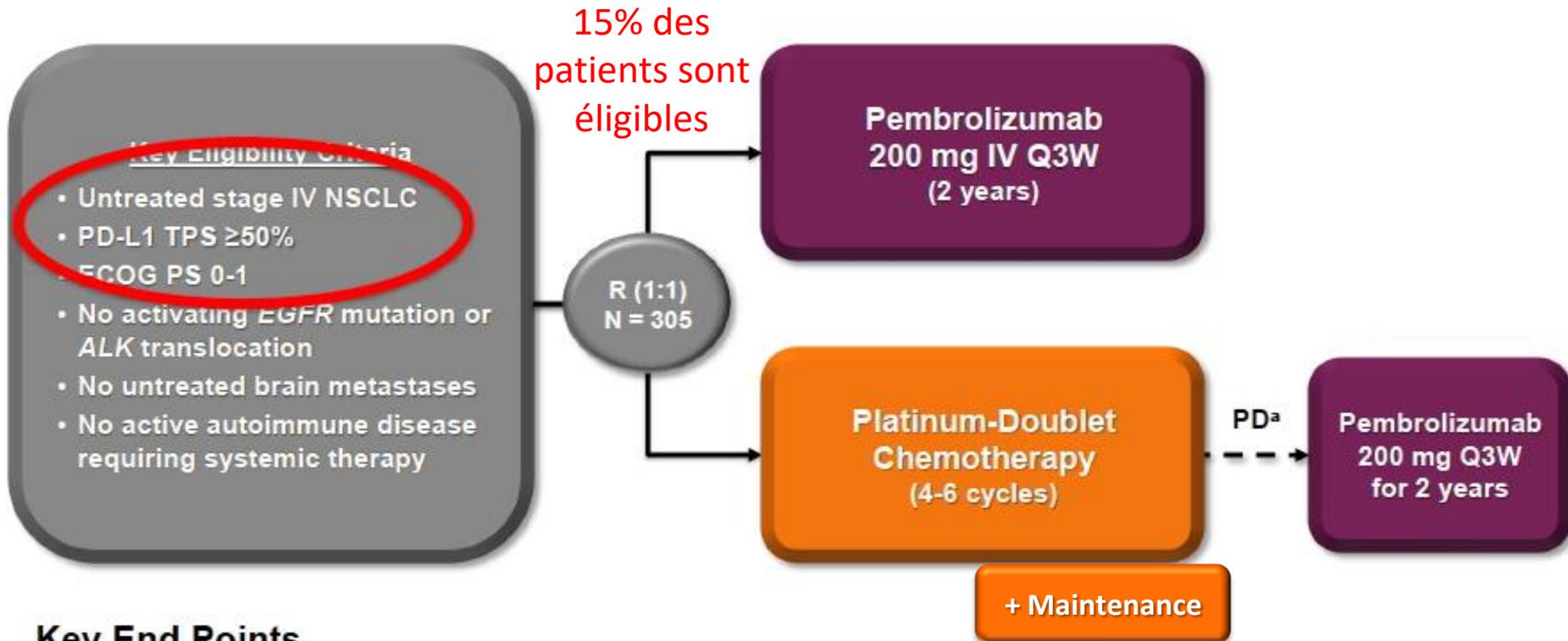
ESMO, Copenhague, dimanche 9 octobre 2016, 16h30

## La 2<sup>ème</sup> révolution en marche



1<sup>ère</sup> ligne anti-PD-1 (Pembrolizumab) vs. Chimiothérapie à base de sel de platine

# KEYNOTE-024 Study Design (NCT02142738)



## Key End Points

Primary: PFS (RECIST v1.1 per blinded, independent central review)

Secondary: OS, ORR, safety

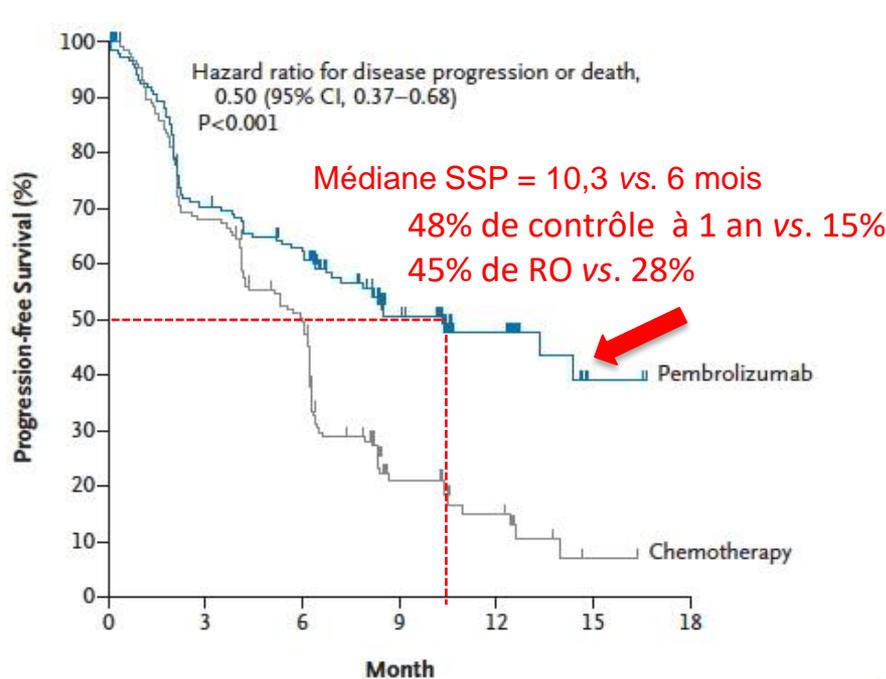
Exploratory: DOR

ESMO 2016  
Sunday 9 oct

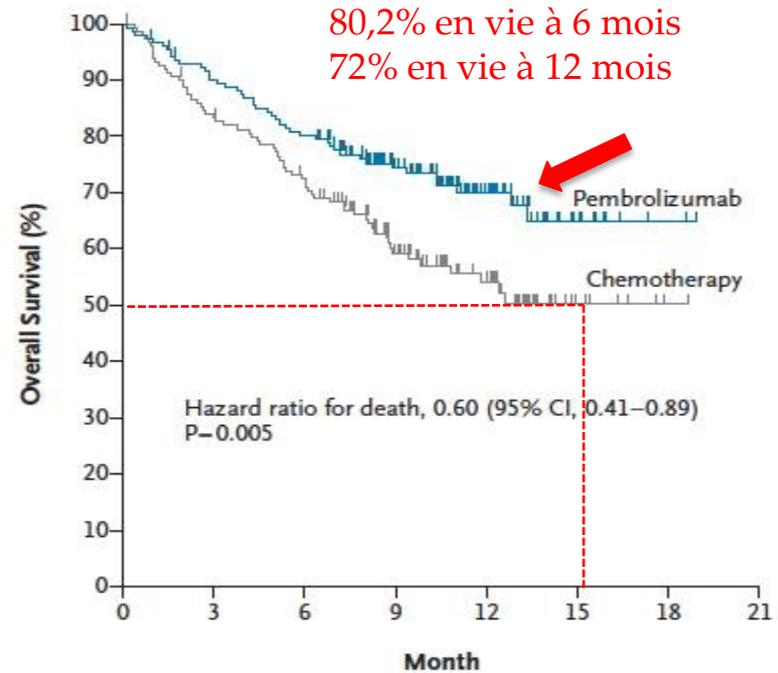
# Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

..en première ligne, c/o patients avec > 50% de cellules PDL1+

Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D.,  
 Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csőszi, M.D.,  
 Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D.,  
 Ali Tafreshi, M.D., Sinead Cuffe, M.D., Mary O'Brien, M.D., Suman Rao, M.D.,  
 Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D.,  
 Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer, M.D.,  
 for the KEYNOTE-024 Investigators\*

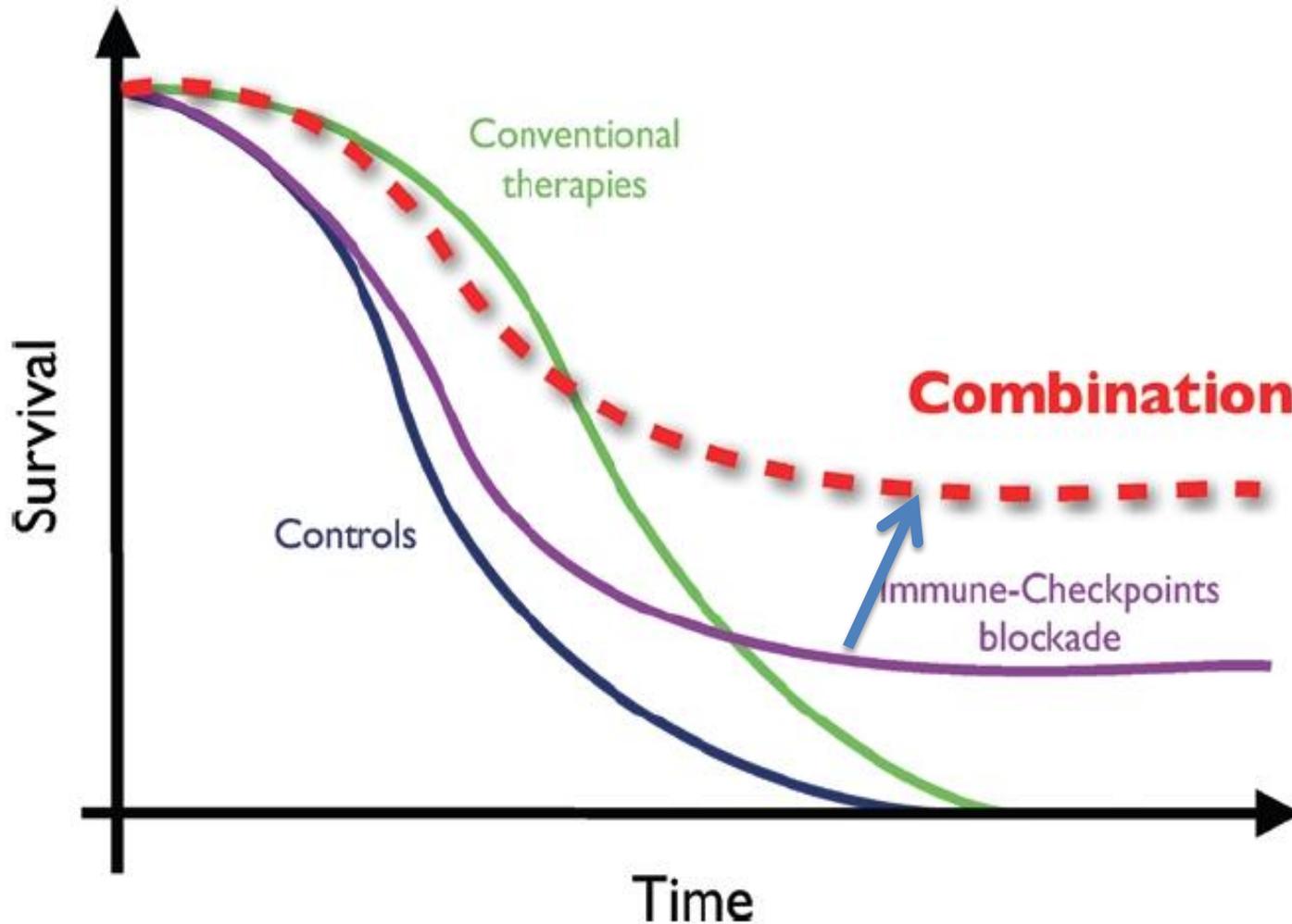


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapy	151	99	70	18	9	1	0



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

... le plateau pourra-t-il être obtenu dans les CBNPC ?



**Seuls les essais cliniques contrôlés le diront**



# Ce qu'il faut retenir (I):

➔ **1<sup>er</sup> point:** le diagnostic moléculaire des adénocarcinomes a révolutionné la prise en charge, avec des thérapeutiques ciblées dirigées contre des protéines mutées **dans 15% des cas**: on ne peut plus initier un traitement sans le résultat !

➔ **2<sup>ème</sup> point:** les mécanismes de résistance sont de mieux en mieux compris avec des molécules de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération efficaces sur ces mutants résistants, allongeant d'autant la survie des patients: **la re-biopsie ou la « biopsie liquide » est impérative**

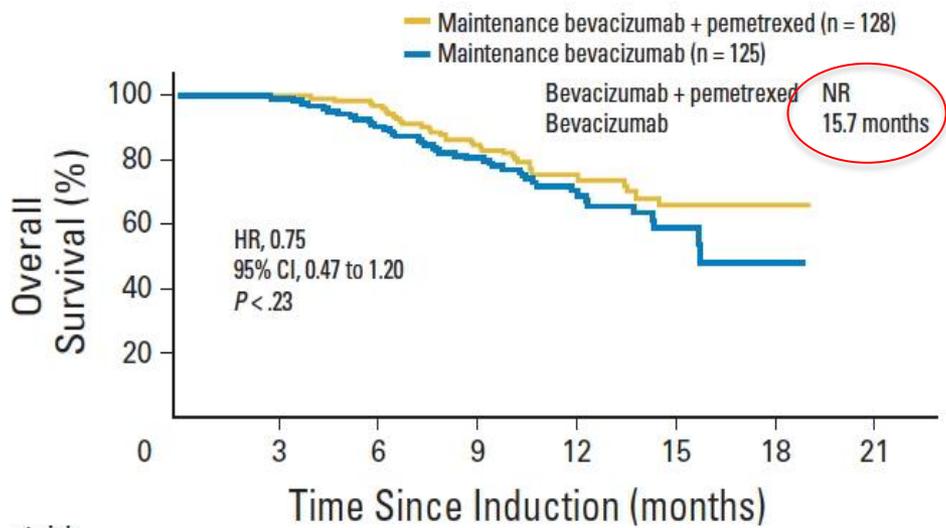
➔ **3<sup>ème</sup> point:** **l'Immunothérapie** par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire est en passe de révolutionner la prise en charge des cancers bronchiques en 2<sup>ème</sup> et 1<sup>ère</sup> ligne.... **Mais pour 15 à 25% seulement des CBP.** L'IHC PD-L1 sera recherchée pour les adénoK et en 1<sup>ère</sup> ligne

# Ce qu'il faut retenir (II):



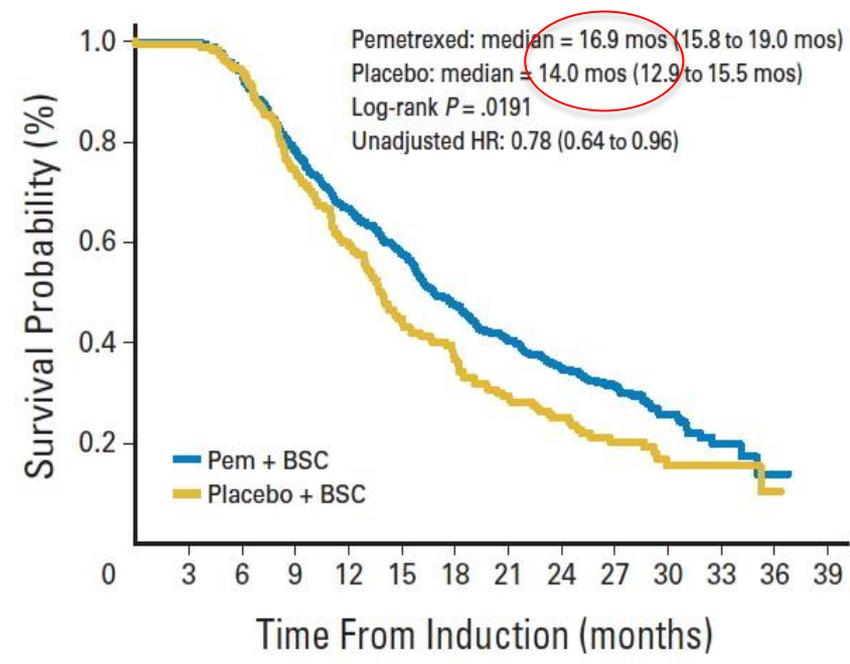
Pour tous les autres (50 à 60%) la chimiothérapie classique reste le standard...avec la **maintenance** de première ligne qui a permis le gain de survie sans progression et de survie globale le plus important depuis 30 ans

Essai AVAPERL



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Bevacizumab + pemetrexed	128	127	120	103	56	20	3	0
Bevacizumab	125	123	110	96	45	17	2	0

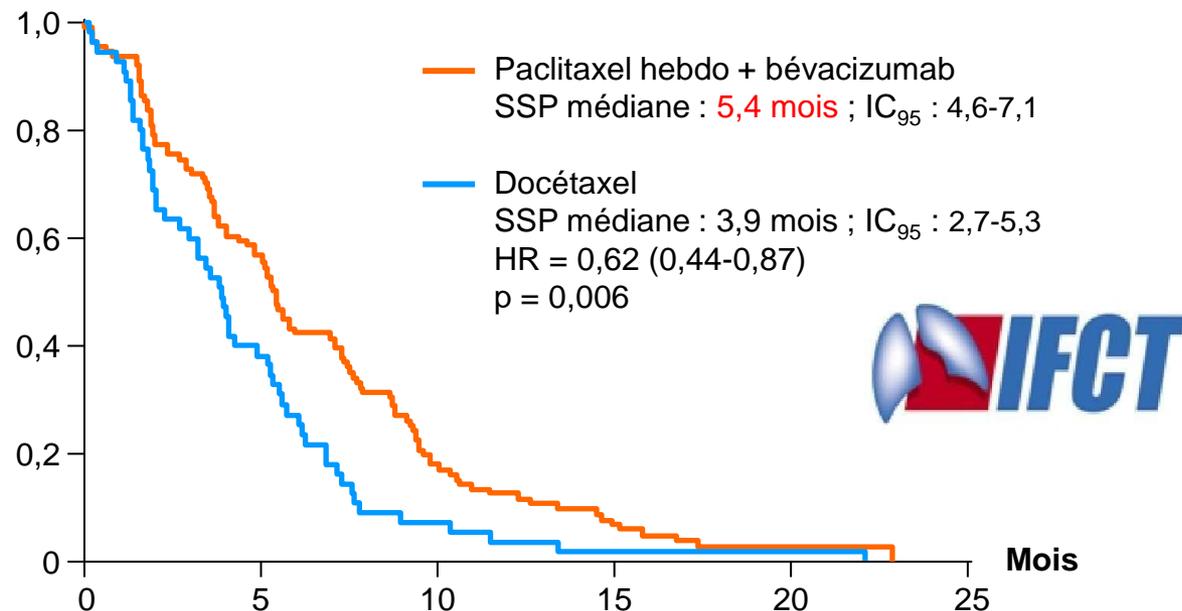
Essai PARAMOUNT



# Ce qu'il faut retenir (III):



Pour tous les autres (50 à 60%) la chimiothérapie classique reste le standard...avec des traitements de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne qui participent à l'amélioration du pronostic: Docetaxel, Pemetrexed, Taxol-Avastin....



# Ce qu'il faut retenir (IV):

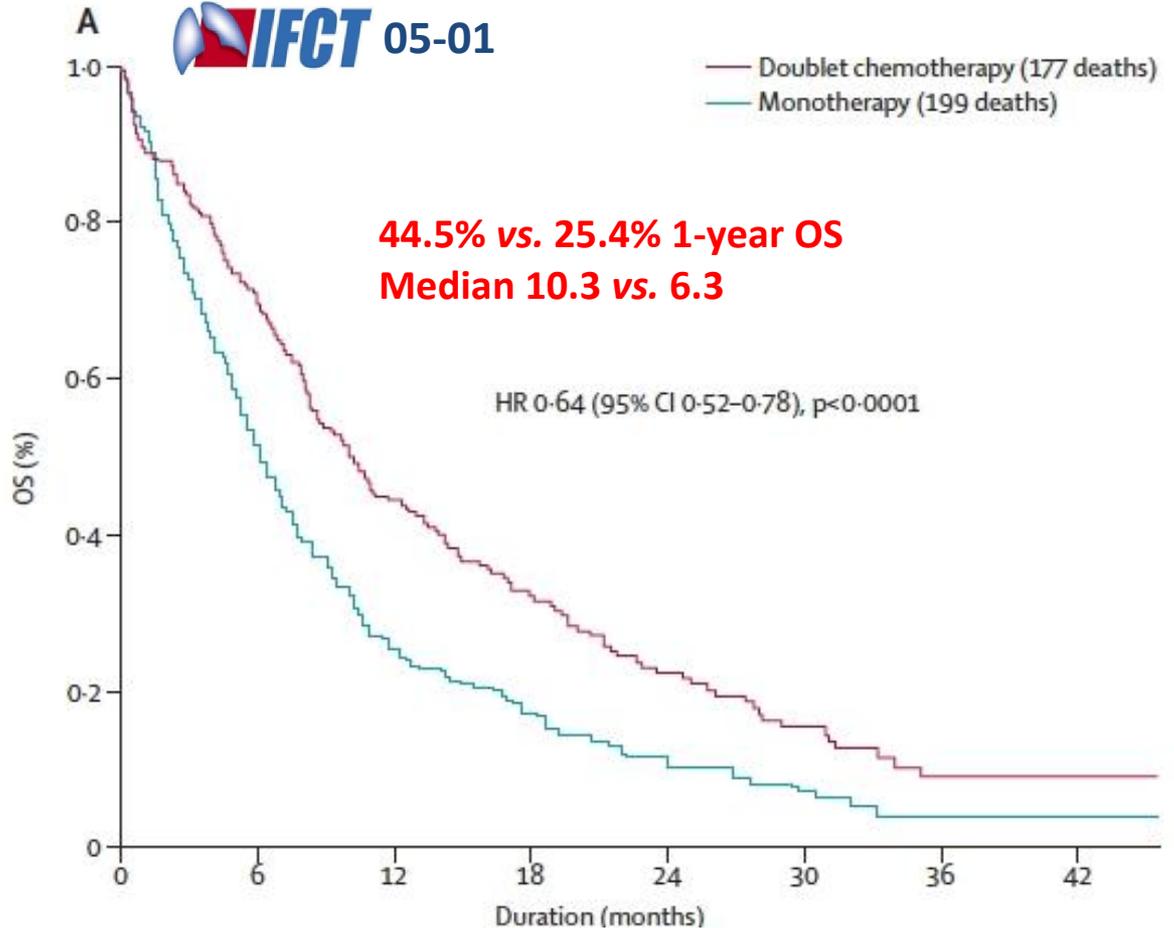
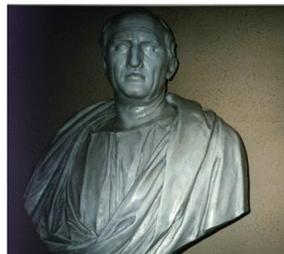
➔ Les sujets âgés de >70 ans, non mutés **≥ 40% des CBNPC**



« Personne n'est assez âgé qu'il ne souhaite vivre une année de plus »

*Nemo enim est tam senex qui se annum non putet posse vivere*

*De Senecte*  
Cicero, 44 av. JC



## « Financial Toxicity »

**Merci de votre attention !**



*Vous avez une sacrée chance de tomber malade tant que l'assurance-maladie a encore un peu d'argent.*

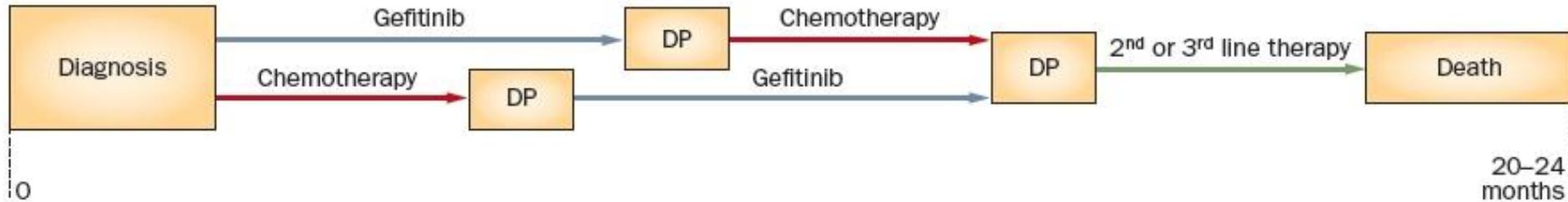
[gerard.zalcman@aphp.fr](mailto:gerard.zalcman@aphp.fr)



*Bonne nouvelle: ton docteur a enfin reçu l'autorisation de te prescrire le fameux traitement.*



## La thérapie ciblée en 1<sup>ère</sup> ligne !

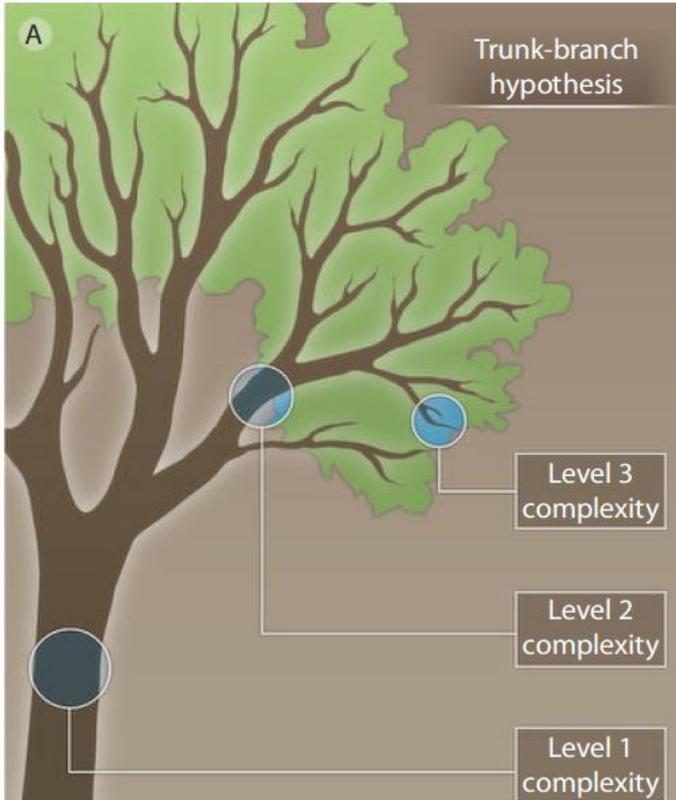


Le problème: 1) les décès toxiques sous CT ( 1 à 4% !!)  
2) la progression rapide après chimio...avec méta invalidante  
3) A l'inverse: chimio toujours efficace après TKI

**En cancérologie solide, toujours le Tt le plus efficace en 1<sup>ère</sup> ligne...car le risque après est de ne pas le recevoir !!**

# L'hétérogénéité tumorale n'est qu'un facteur tardif de résistance

## En cas de mutation addictive: modèle du palmier= dominance clonale

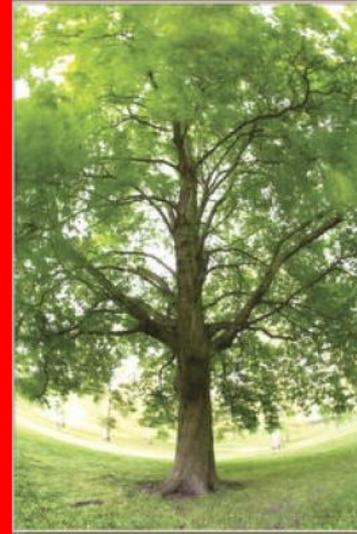


**B** EGFR, ALK, ROS1

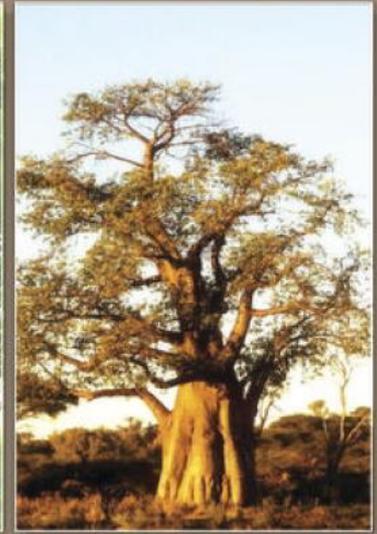
Clonal architecture as a biomarker



Palm tree



châtaignier

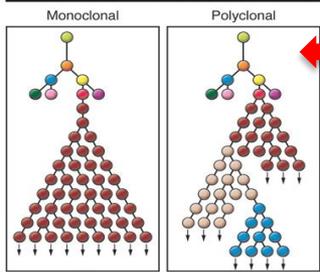


Baobab tree

Risk of treatment failure ?

Yap TA et al. *Science Translat. Med.* 2012; 4:1-4

Clonal evolution

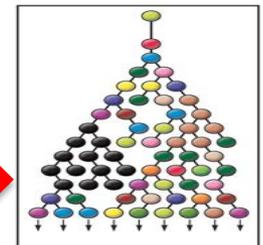


← **Evènements génétiques du tronc:** présents dans toutes les cellules cancéreuses: trunk drivers

**Evènements génétiques branchés:** présents dans certaines cellules cancéreuses

=> dynamique dans le temps

Mutator phenotype



**C. Swanton**

Francis Crick Institute

University College London, UK

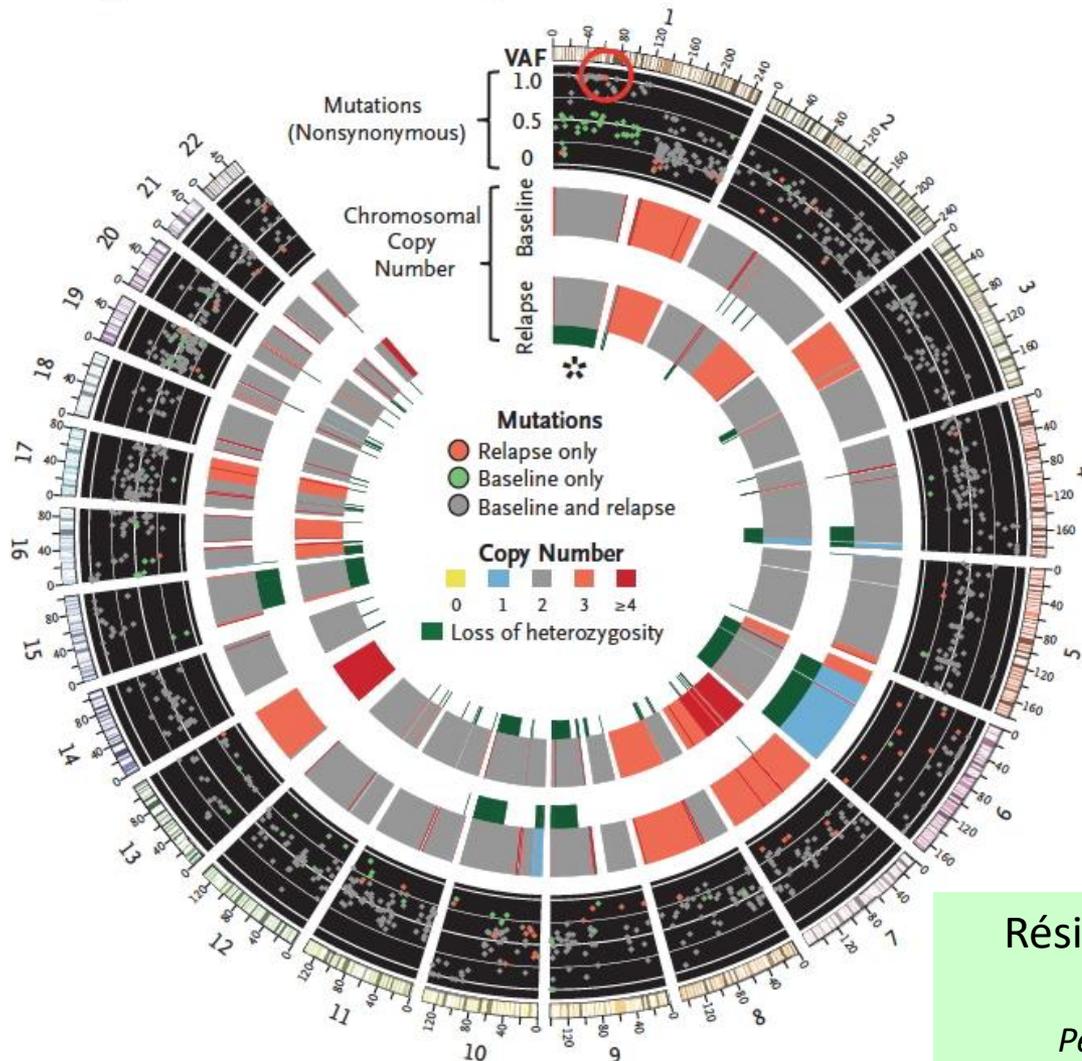
Monogenic tumor

Polygenomic tumor

# Résistance $I^{aie}$ aux anti-PD<<1

## Emergence de résistances $I^{aies}$ c/o certains les répondeurs porteurs de mélanomes

Genetic Changes between Baseline Tumor and Relapse Tumor



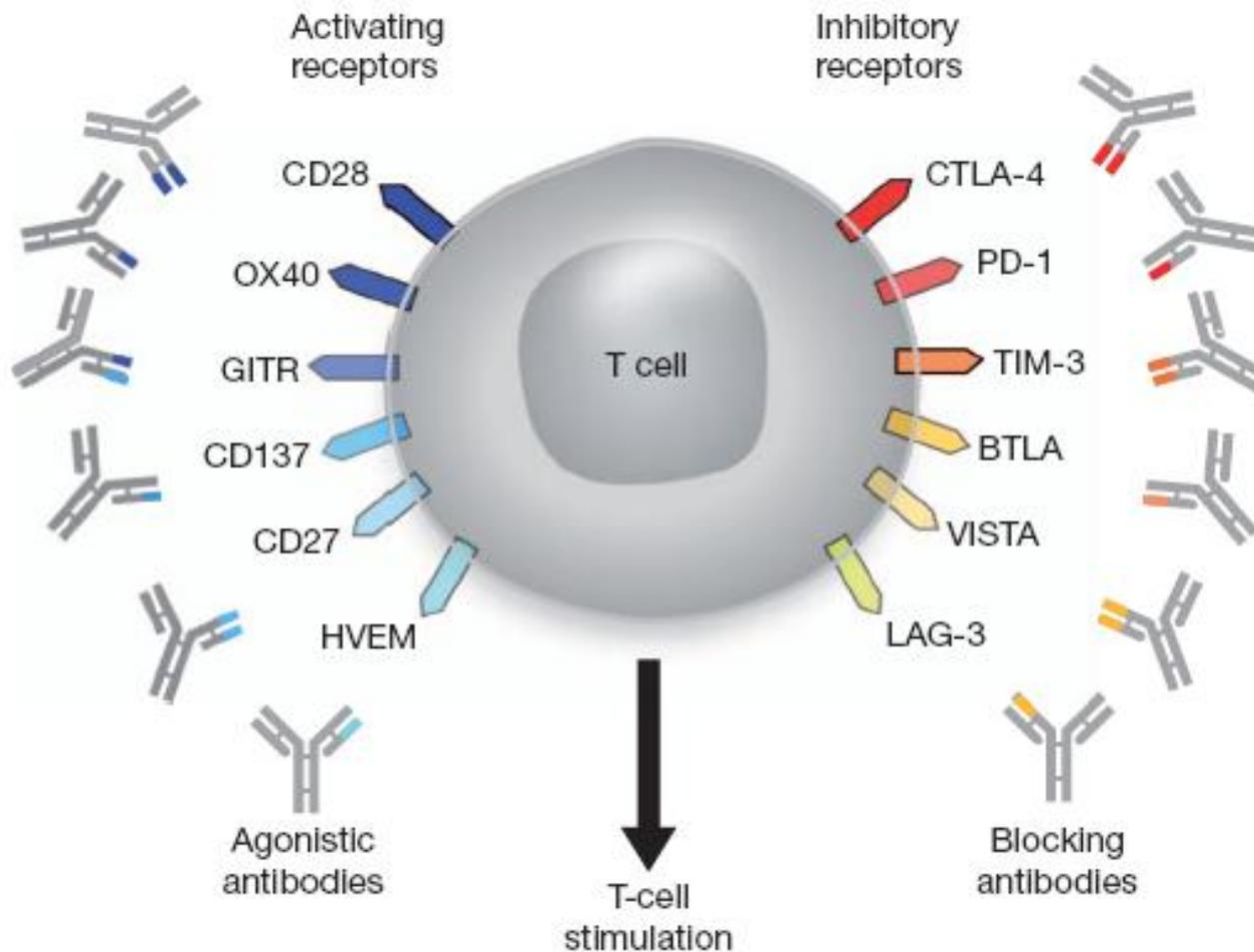
Mutations inactivatrices de **JAK1 et JAK2** (voie  $IFN\gamma$ ) (avec perte de l'autre allèle respectivement sur les chromosomes 1 et 9

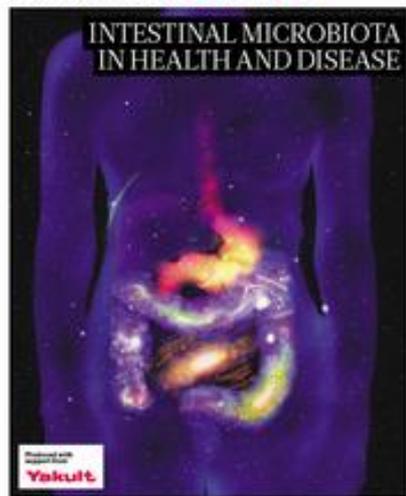
Micro-délétion inactivatrice du gène de la  **$\beta$ 2-microglobuline** (présentation classe I HLA)

Résistance  $I^{aie}$ : mutation PTEN ,  $\beta$ -caténine?

*Peng W et al. Cancer Discov. 2016*  
*Koyama Nat Comm. 2016*

# Le futur ?

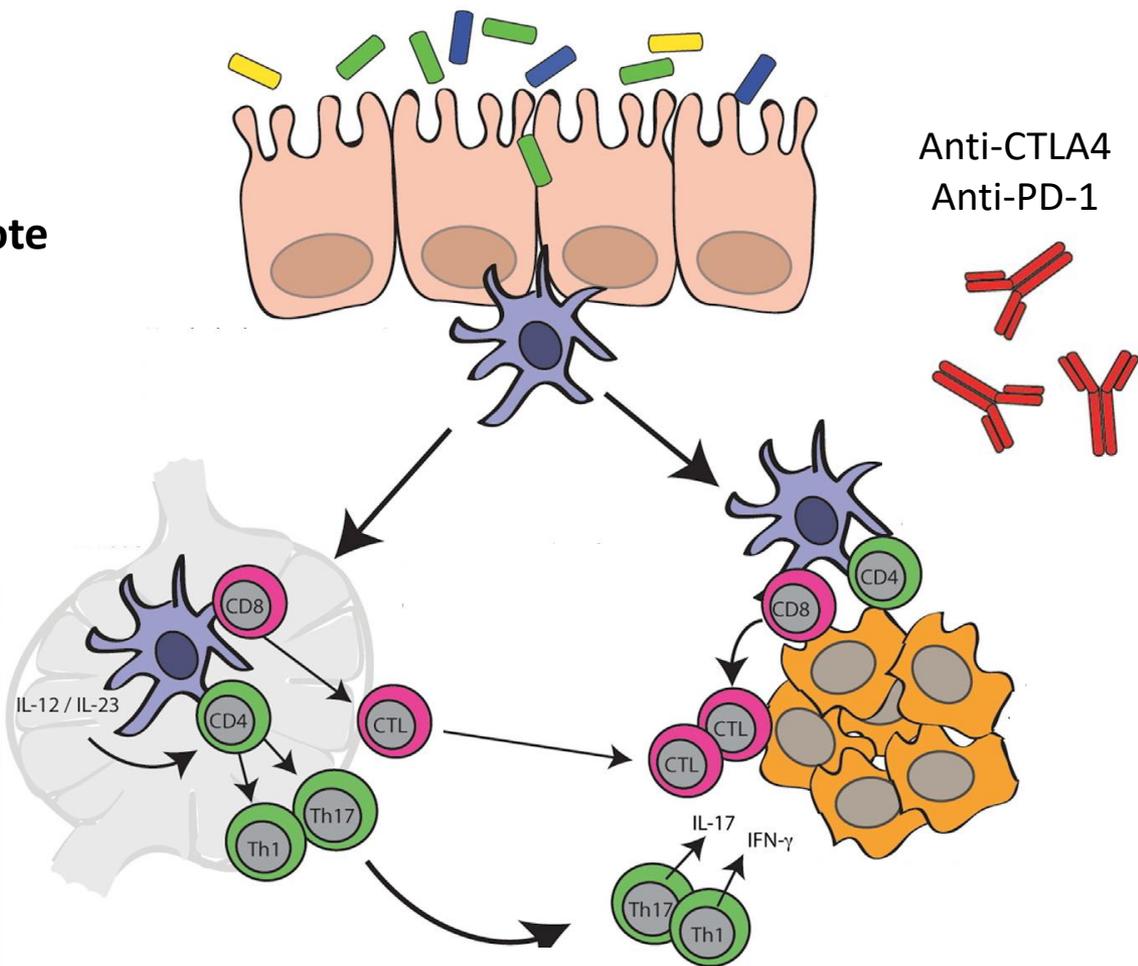
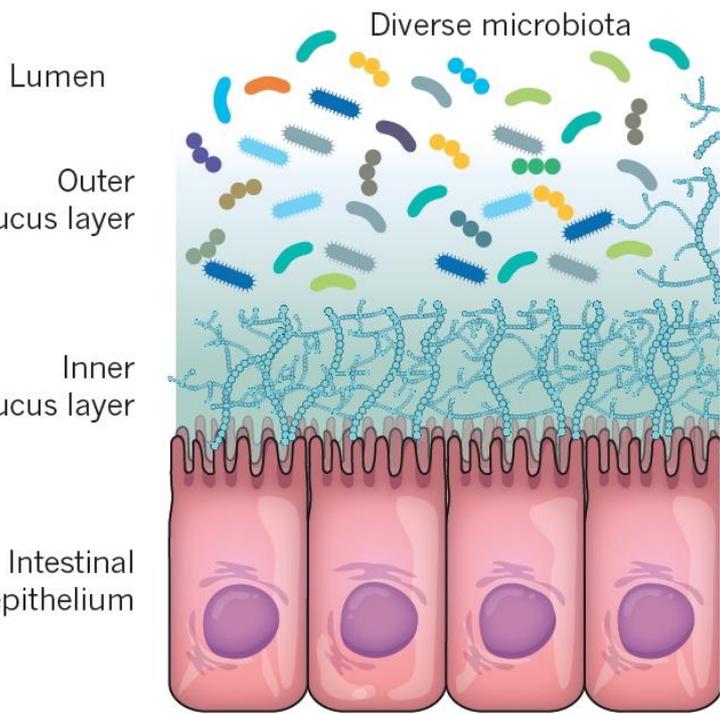




# Rôle du microbiote intestinal dans la réponse à l'immunothérapie

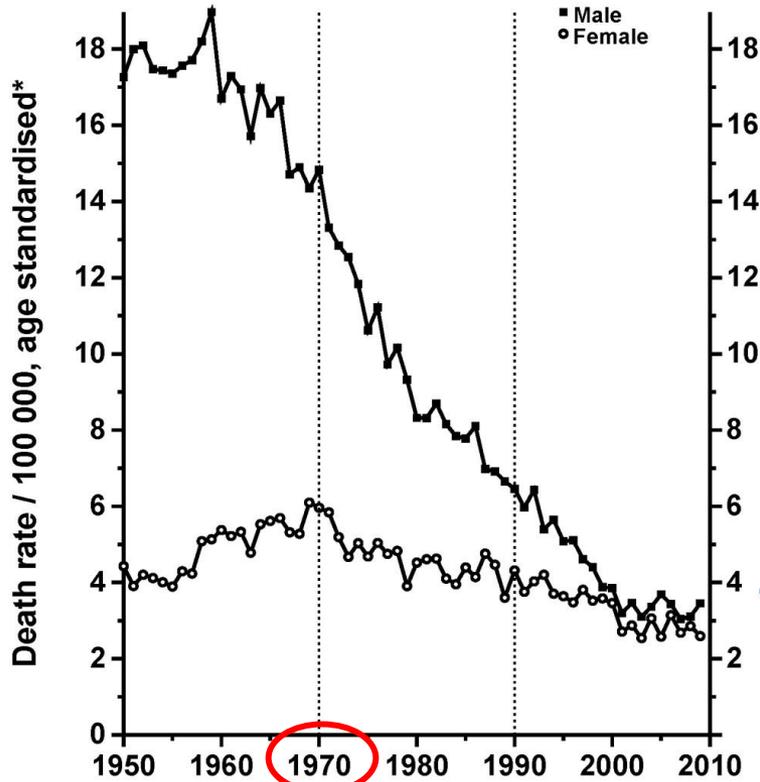
peptides antigéniques partagés par certaines bactéries et la tumeur  
*Bifidus*, *Burkholderia cepacia*, *Bacteroides fragilis*...

## Variations individuelles du microbiote



Zitvogel L, Kroemer G. et al.

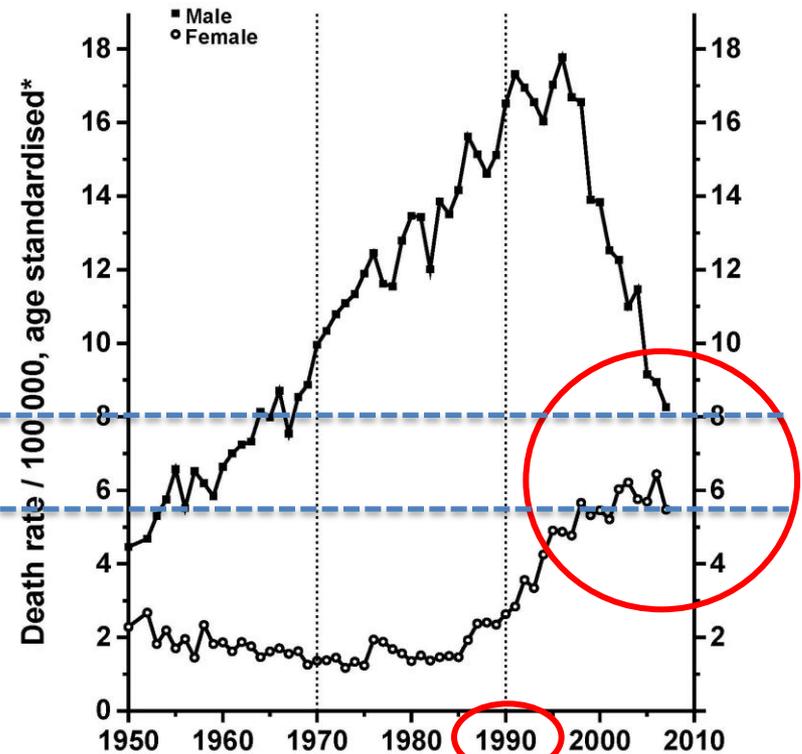
**UNITED KINGDOM 1950–2009: Males & Females  
Lung cancer mortality at ages 35–44**



\*Mean of annual rates in the two component 5-year age groups

Source: WHO mortality & UN population estimates

**FRANCE 1950–2007: Males & Females  
Lung cancer mortality at ages 35–44**



\*Mean of annual rates in the two component 5-year age groups

Source: WHO mortality & UN population estimates

**Un taux de décès/ 100 000, standardisé sur l'âge, 2,5 fois supérieur en France par rapport au Royaume Uni chez l'homme, 2 fois chez la femme**