Vers un traitement personnalisé des patients ayant un CBNPC métastatique

Elisabeth Quoix

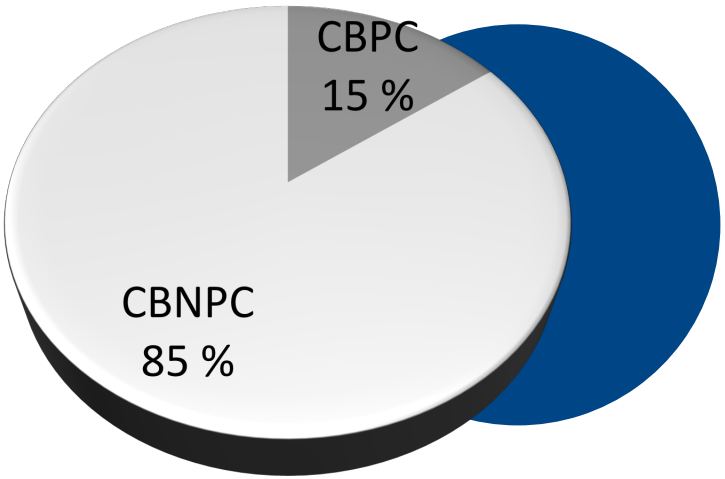
Chloé Line Jeandidier

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

L’antiquité (…)

Années 1970-2000



Traitement des formes avancées de CBNPC
Evolution des concepts

- Best Supportive Care

↓

- Chimothérapie sans platine

↓

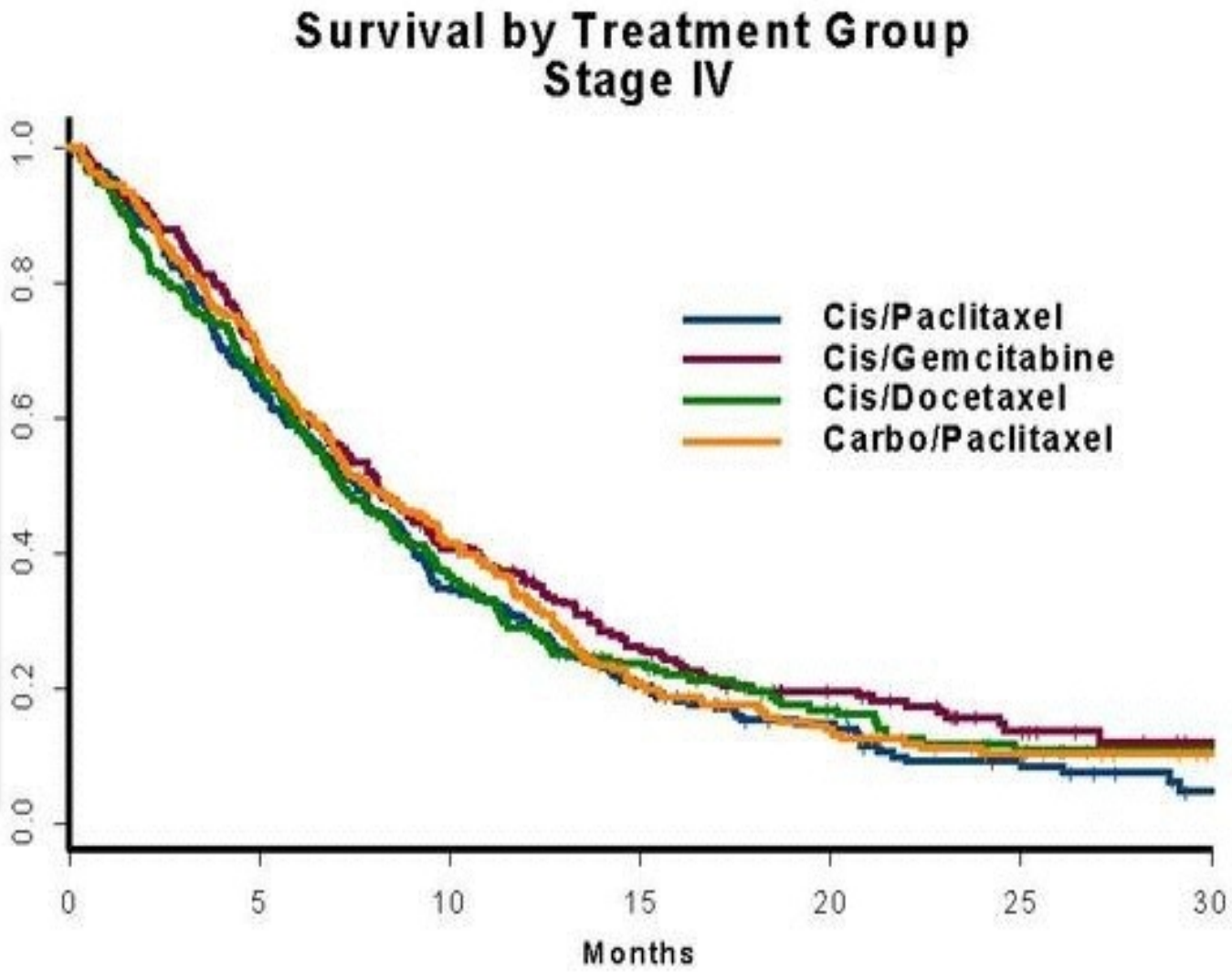
- Chimiothérapie avec platine

- Méta-analyse : BMJ 1995

- 8 essais comparant BSC *vs* CT à base de cisplatine
  survie à 1 an : 15% *vs* 25%

1207 patients randomisés
4 bras

PS 0-1
PS 2 inéligibles après 66 pts avec toxicité inacceptable



Essai de l'ECOG , Schiller et al. N Engl J Med 2002;*346:92-8*

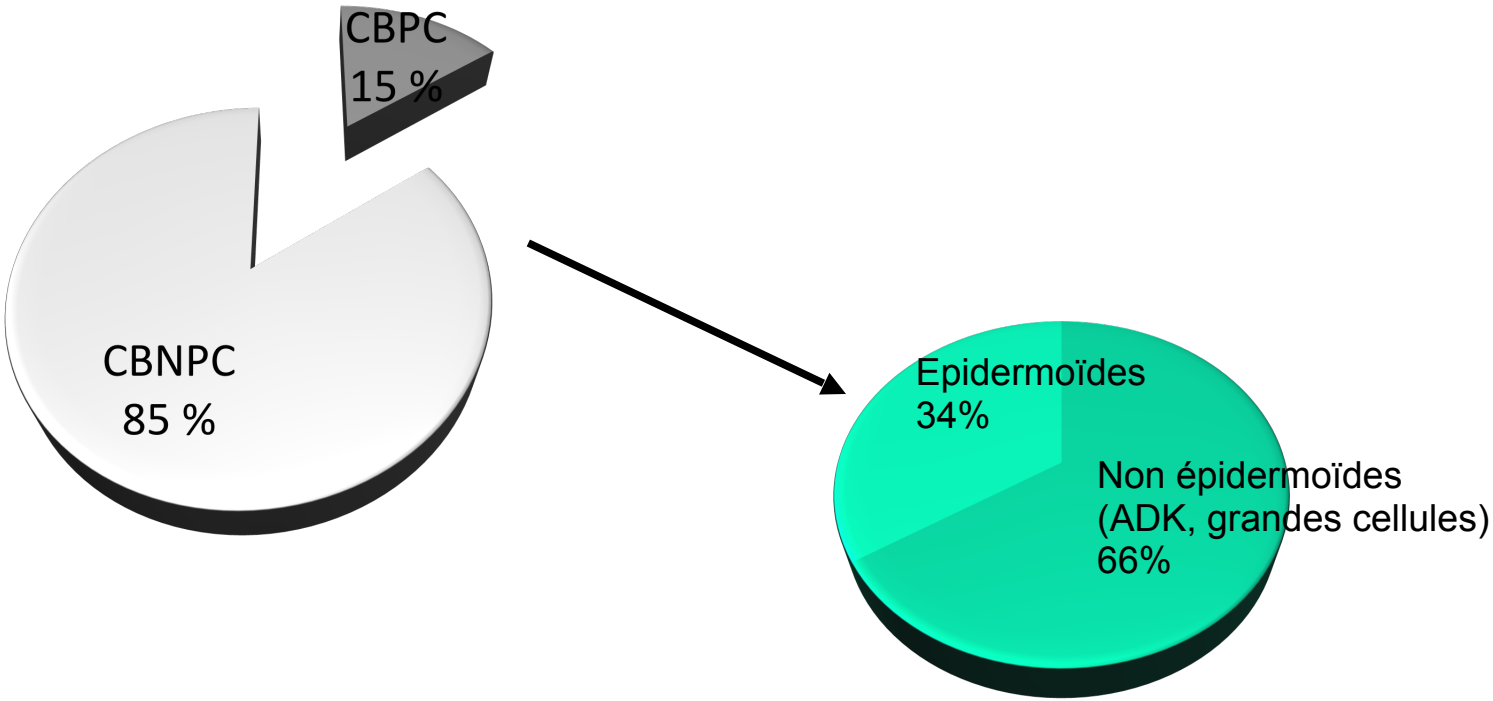
En résumé en 2000

- On différencie les CBNPC des CBPC
- On identifie certes les différents sous-types histologiques mais surtout pour leurs particularités épidémiologiques, cliniques et radiologiques
- Chimiothérapie préconisée pour un stade IV de CBNPC :
  doublet de sel de platine + nouvel agent
- Choix repose davantage sur
  - le profil de toxicité
  - les habitudes
  - le coût
  - Pas de différence selon le type histologique
- Pas d ’avantages aux triplets par rapport aux doublets

Introduction du concept de traitement « personnalisé » courant des années 2000

- Histoguidage
- Prise en compte de la biologie moléculaire

Vers les traitements histoguidés



Certaines équivalences remises en question

Phase III
de non-infériorité

1725 CBNPC
“wet” IIIB/IV

PS 0-1

CG : 863 pts
Cisplatine 75 mg/m^2 J1
Gemcitabine 1250 mg/m^2 J1, J8
/3 sem jusqu’à 6 cycles

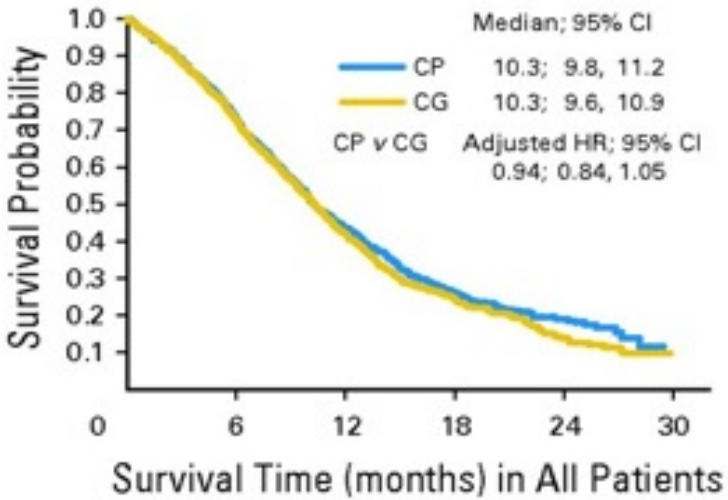
CP : 862 pts
Cisplatine 75 mg/m^2 J1
Pemetrexed 500 mg/m^2 J1
/3 sem jusqu’à 6 cycles

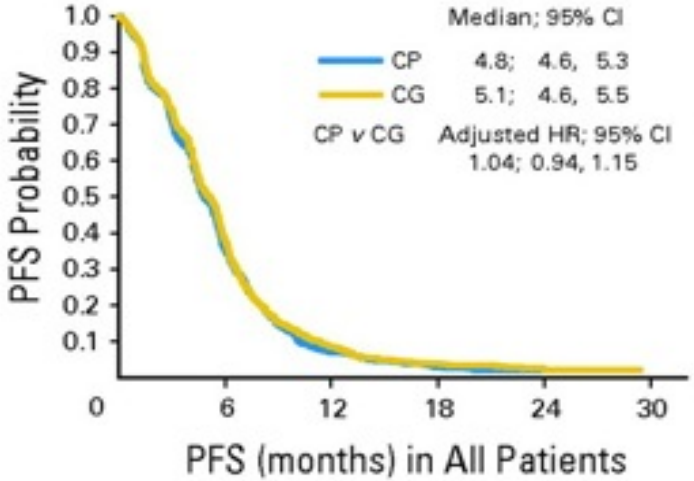
Vitamine B12, acide folique, dexaméthasone administrés dans les deux groupes

Scagliotti, J Clin Oncol 2008;26:3543-51

Des résultats comparables…

	CP N=839	CG N=830	HR (IC95%)
% RO	30,6	28,2	
Survie méd (mois)	10,3	10,3	0,94 (0,84-1,05)
1 an	43,5	41,9	
2 ans	18,9	14	
SSP (mois)	4,8	5,1	1,04 (0,94-1,15)

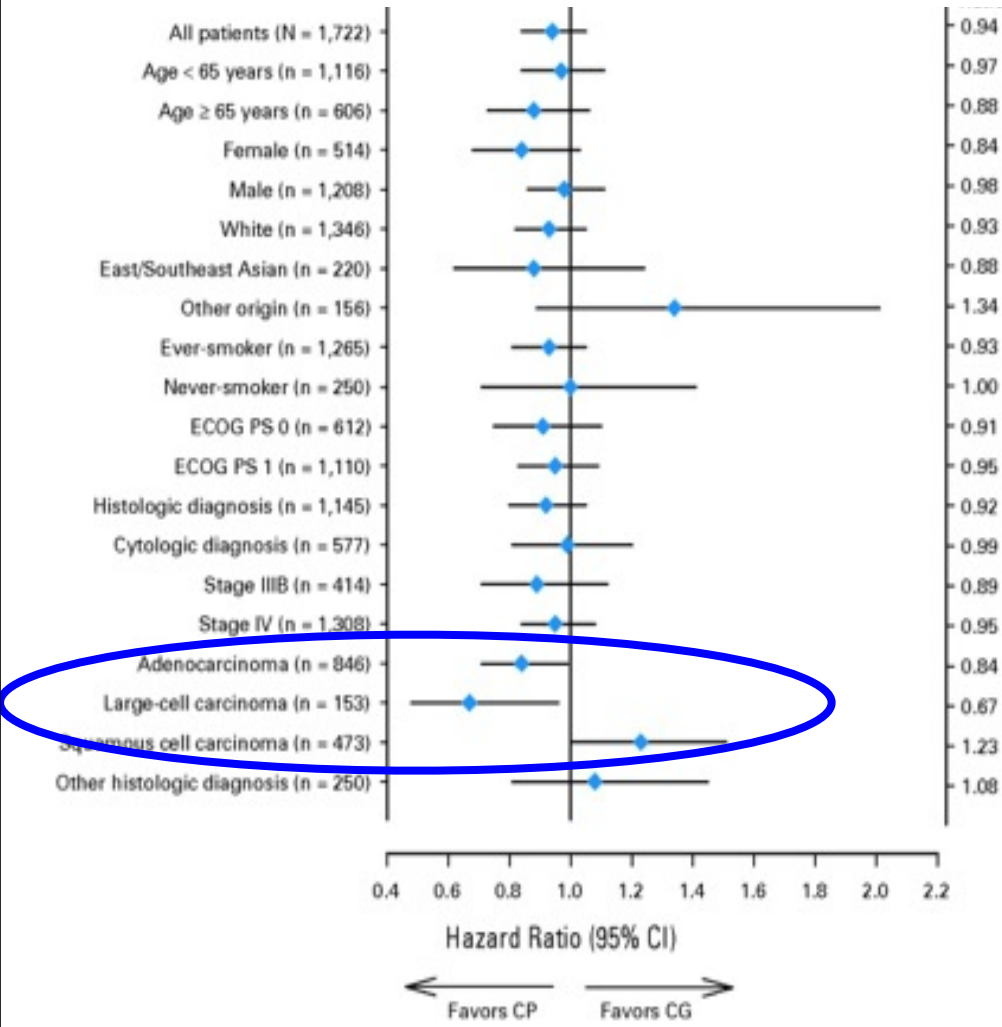


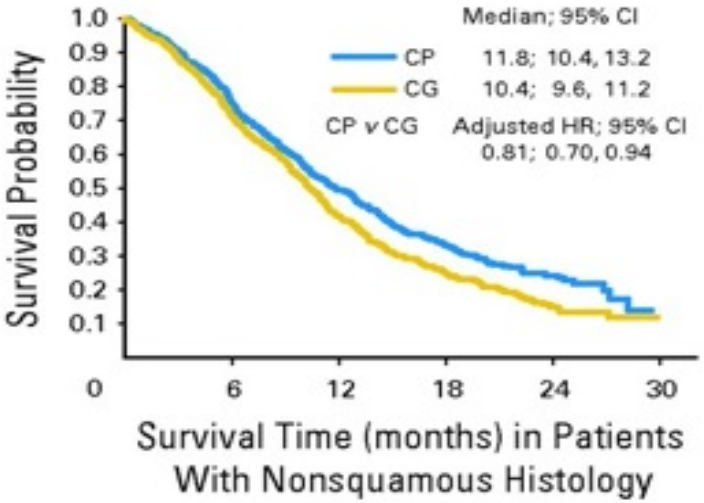


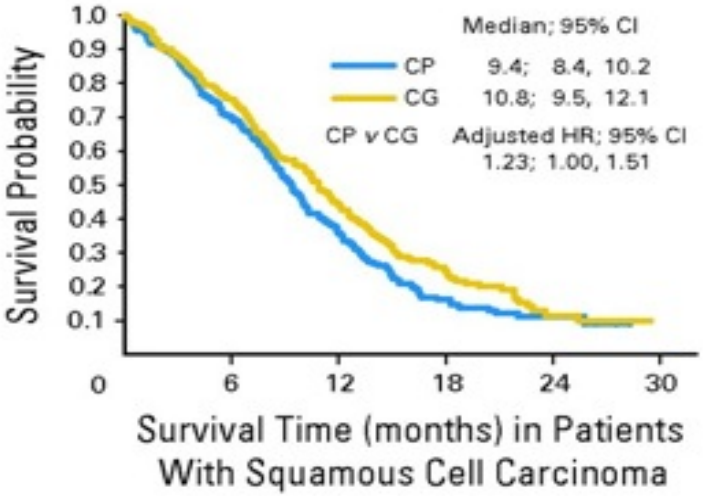
G. Scagliotti, et al. J. Clin. Oncol. 2008, 26: 3543-51

Sauf qu'en analyse en sous-groupes: **importance du type histologique**

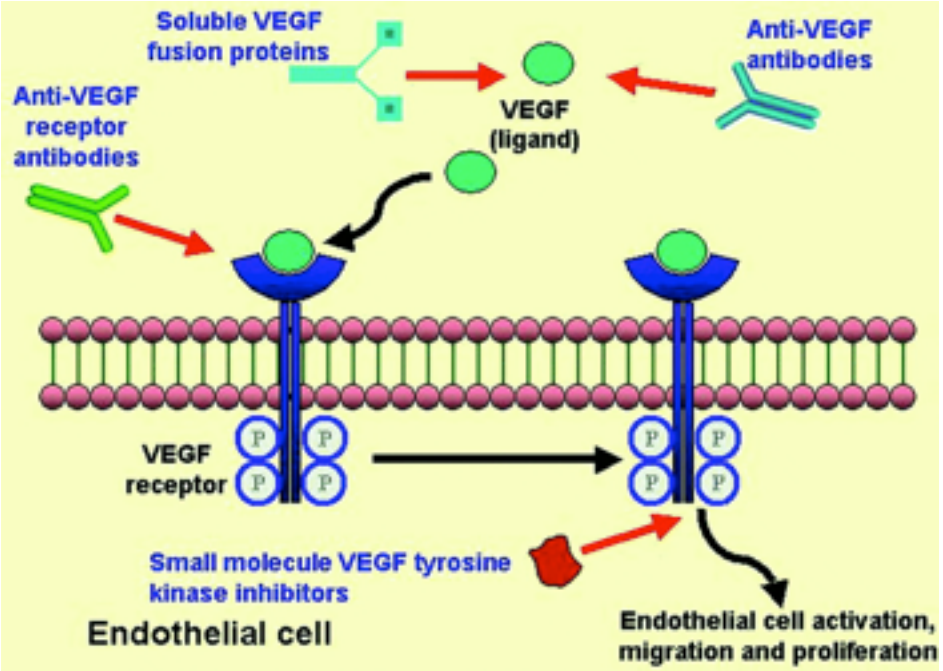
G. Scagliotti, et al. J. Clin. Oncol. 2008, 26: 3543-51





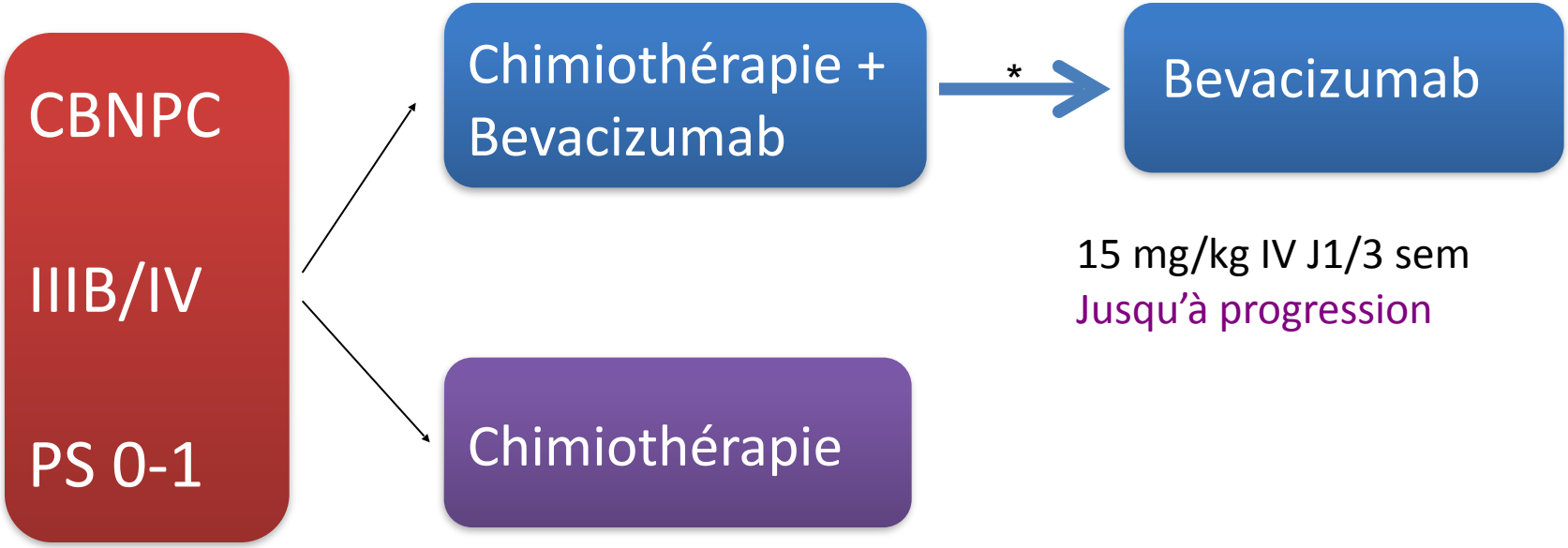


Deuxième thérapeutique histoguidée : Bevacizumab (Avastin®)



- Anticorps monoclonal dirigé contre VEGF
- AMM depuis 2007 en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine
- Pour les CBNPC non épidermoïdes
- Cette indication repose sur 2 essais de phase III

Sandler: schéma de l'étude



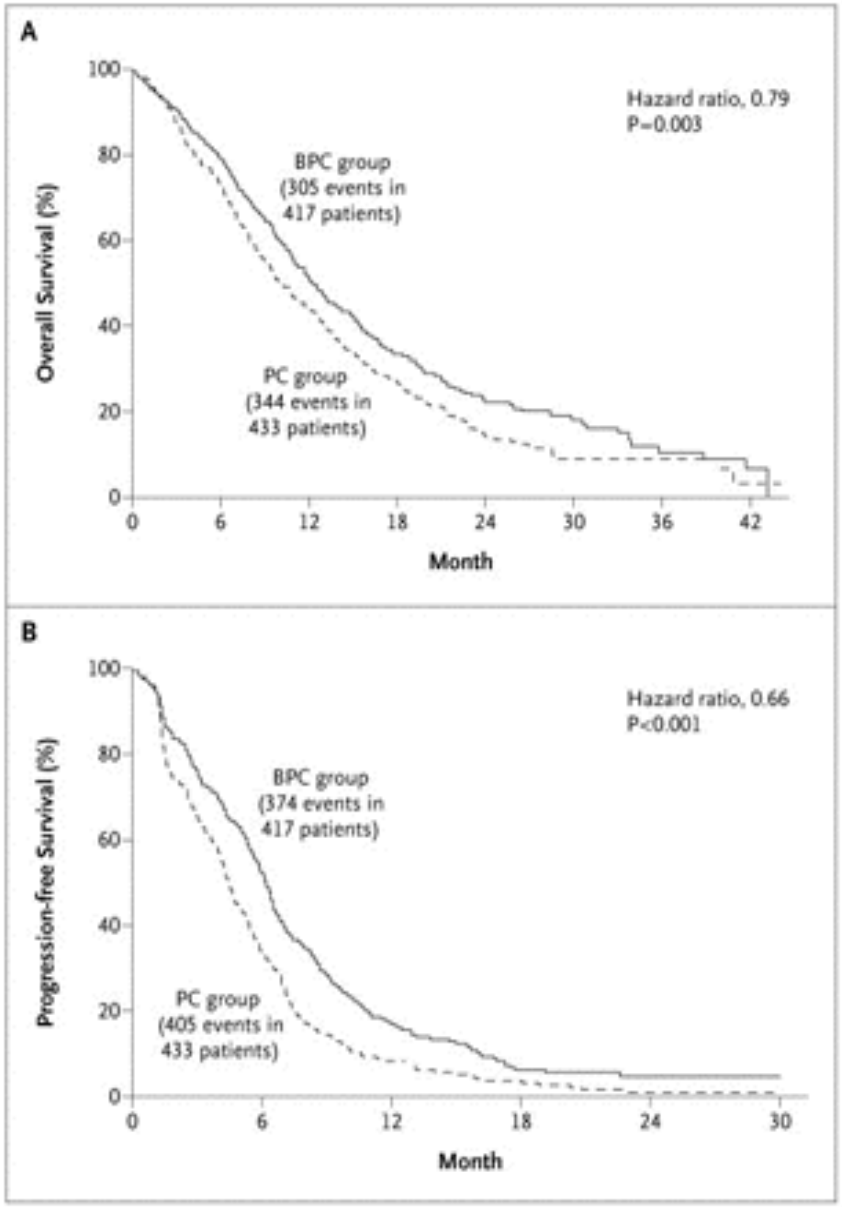
Carboplatine AUC 6 J1,
Paclitaxel 200 mg/m2 J1/3 sem
max 6 cycles

* Répondeurs et stables

Sandler, New Engl J Med 2006; 355:2542-50

Résultats

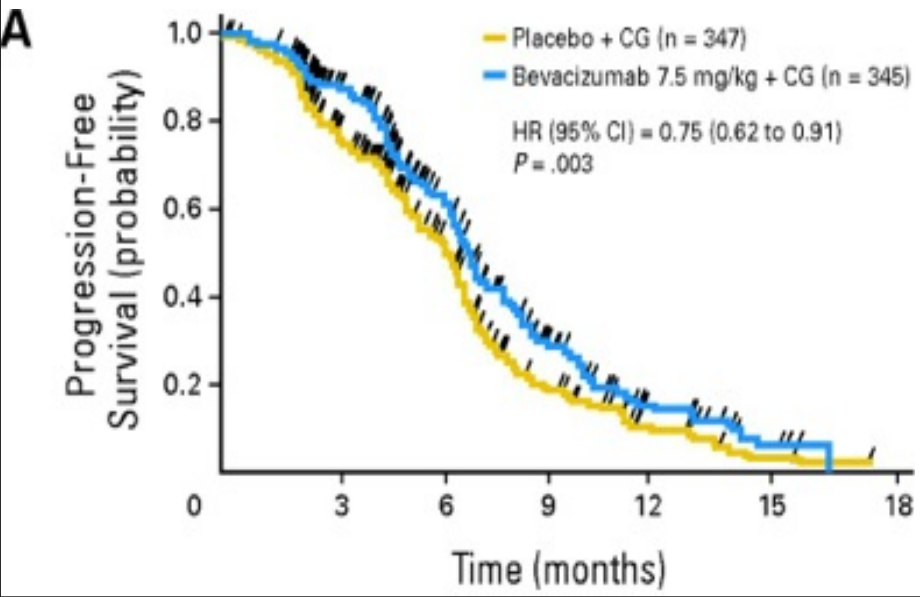
	B (n=417)	CT (n=433)	p
%RO	35	15	<0,001
Survie	12,3m	10,3m	0,003
1 an	51%	44%	
2 ans	23%	15%	
SSP	6,2m	4,5m	0,001



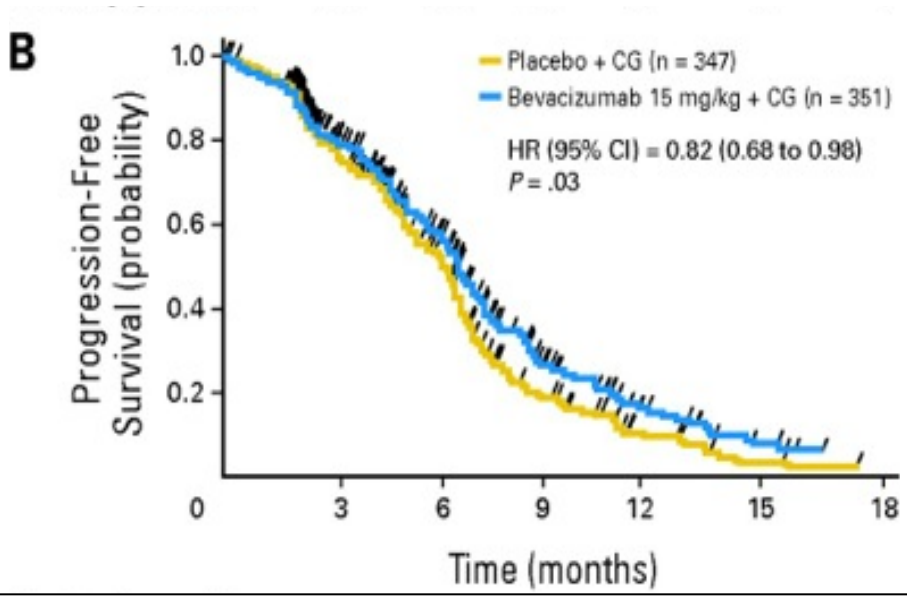
Sandler, New Engl J Med 2006; 355:2542-50

AVAIL: le bevacizumab améliore la SSP (mais pas la survie globale)

Bev=7,5 mg/kg



Bev=15 mg/kg



Profil de toxicité comparable

Reck M, J Clin Oncol 2009; 27:1227-34

Toxicité du Bevacizumab

SAIL

CBNPC non épidermoïdes

OMS 0-2

Beva 7,5 ou 15 mg/kg

Doublet avec Cisplatine

60% maintenance

N=2212	Grades 3-4
HTA	6%
Protéinurie	3%
Tr. thrombo-emboliques	8%
Saignements	4%
Décès	3%

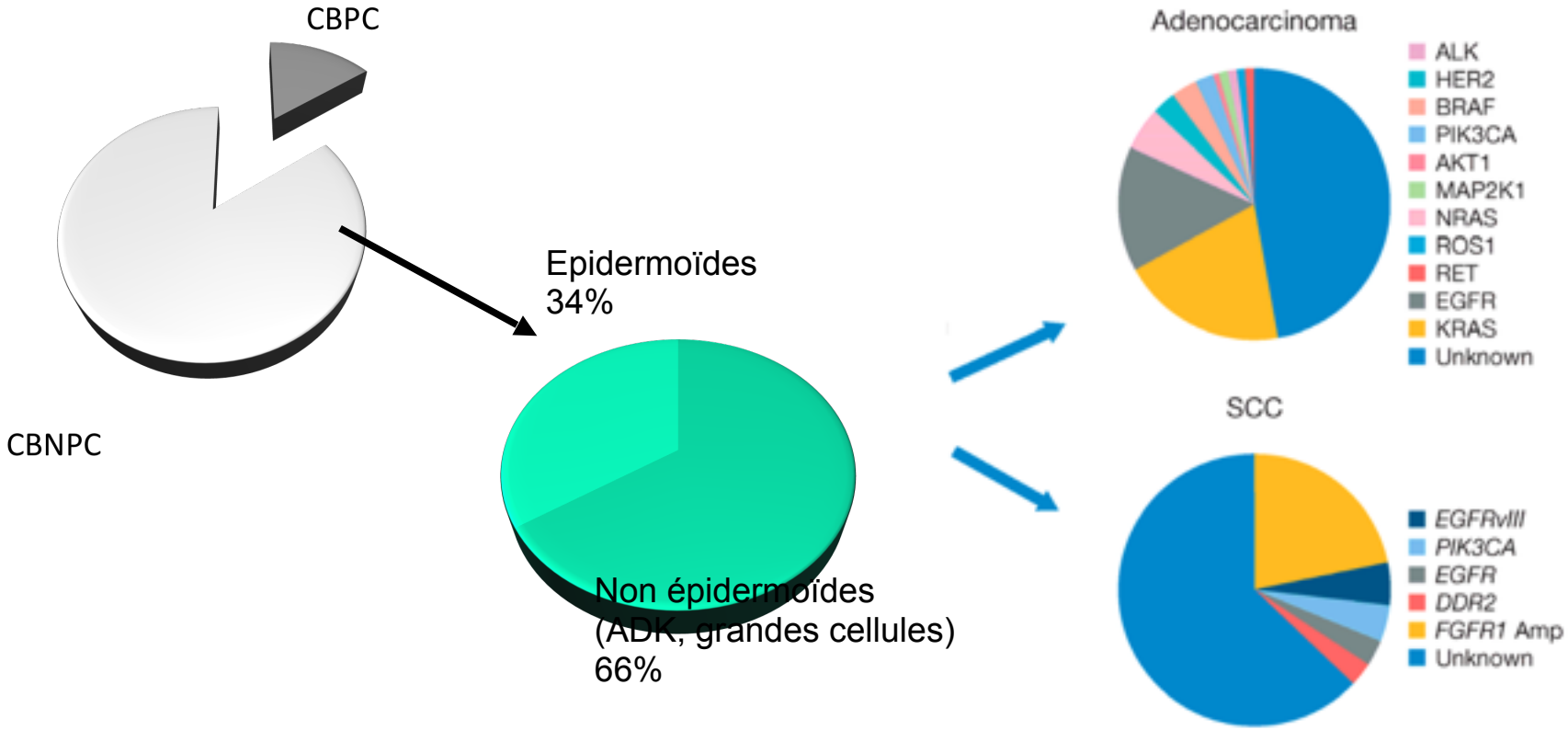
L Crino et al. Lancet Oncol 2010; 8: 733-40.

Méta-analyse sur 14 277 pts (tumeurs solides): le risque d'hémorragie G3-4 augmente avec la dose: RR=3,41 pour le CBNPC *à 15 mg/kg/3 sem; RR=6,37 pour le cancer du rein; 9,37 pour le cancer colique*

Hang XF et al. Eur J Clin Pharmacol 2011

A partir de 2004 :

Vers un traitement personnalisé en fonction de biomarqueurs



Rôle des biomarqueurs

- Découverte progressive de plusieurs mutations dont certaines sont « drivers » pouvant être ciblées
- Mutations de K-RAS : les plus fréquentes chez nous, exclusives des autres mutations, pas de thérapeutique spécifique dans l'immédiat
- Mutations du récepteur à l'EGF (2004)
- Translocation ALK (2010)
- Mutation BRAF (2011)
- Et bien d'autres encore qui se profilent!

Fréquence des mutations de *KRAS*

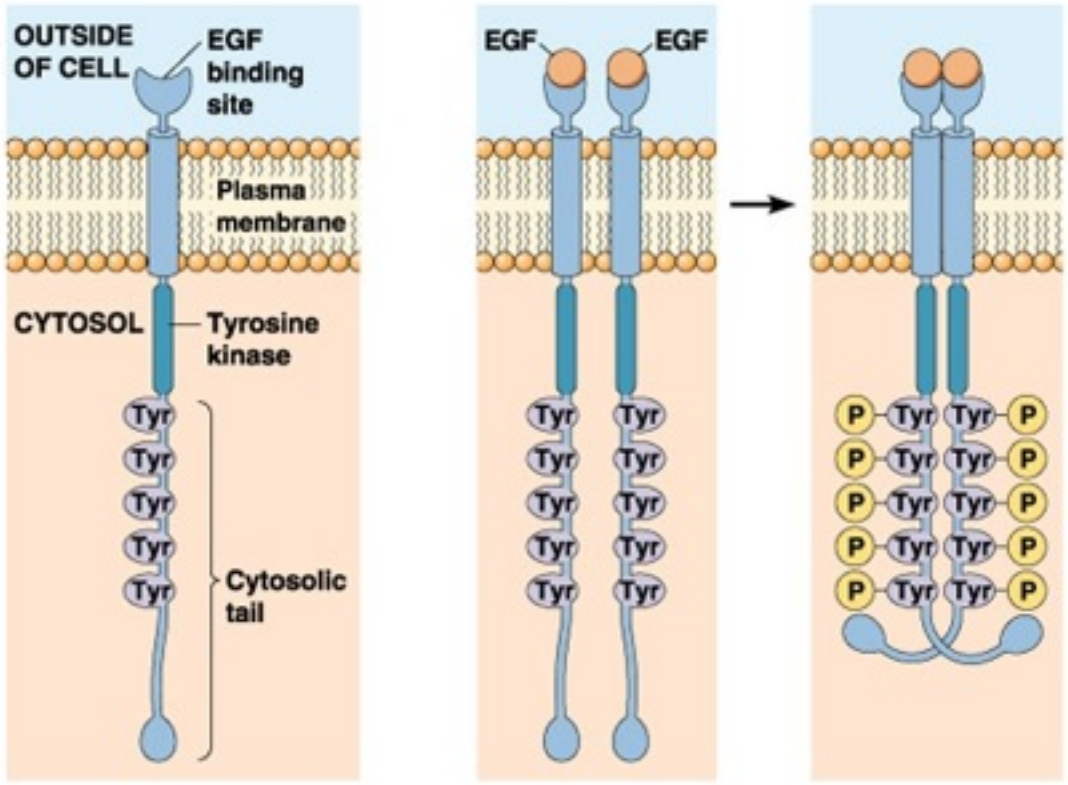
Variables	Mutations *KRAS* (n=300)	KRAS « sauvage » (n = 1243)	p
Sexe			***0.001***
Masculin	***195 (17%)***	***957 (83%)***	
Féminin	***105 (27%)***	***286 (73%)***	
Age			***0.001***
<55	***107. (25%)***	***325 (75%)***	
55-64	***115. (18%)***	***513 (82%)***	
>64	***78 (16%)***	***405 (84%)***	
Tabac			***0.20***
Oui	***123 (25%)***	***379 (75%)***	
Non	***10 (17%)***	***48 (83%)***	
Inconnu	***167 (17%)***	***816 (83%)***	
Type histologique			***<0.001***
Epidermoïde	***43 (6%)***	***664. (94%)***	
Adénocarc.	***204 (34%)***	***401 (66%)***	
Autre	***53 (23%)***	***178 (77%)***	

Etude bio-LACE

FA Shepherd JCO 2013;31: 2173-81

Le récepteur à l'EGF

Le récepteur pour l'EGF montré ici est typique de beaucoup de récepteurs tyrosine kinase



(a) Structure of the epidermal growth factor (EGF) receptor

(b) Activation of the EGF receptor

©Addison Wesley Longman, Inc.

Phase II Activity of EGFR TKIs

Result	Erlotinib	Gefitinib IDEAL 1		Gefitinib IDEAL 2	
		250 mg	500 mg	250 mg	500 mg
Number	57	104	106	102	114
Response Rate	12.3%	18%	19%	12%	9%
Median Survival	8.4 m	7.6 m	8.0 m	7.0 m	6.0 m
1-Yr Survival	40%	35%	29%	27%	24%

National Cancer Institute Of Canada
Institut national du cancer du Canada
Clinical Trials Group
Groupe Des Essais Cliniques

Etude de phase III comparant Erlotinib à son placebo en 2ème ou 3ème ligne dans le CBNPC

- Stratification par
  - Centre
  - PS
  - 1 ou 2 lignes
  - Réponse à la 1ère ligne
  - 1ère ligne à base de CDDP ou non

RANDOMISATION

ERLOTINIB*
150 mg/j per os

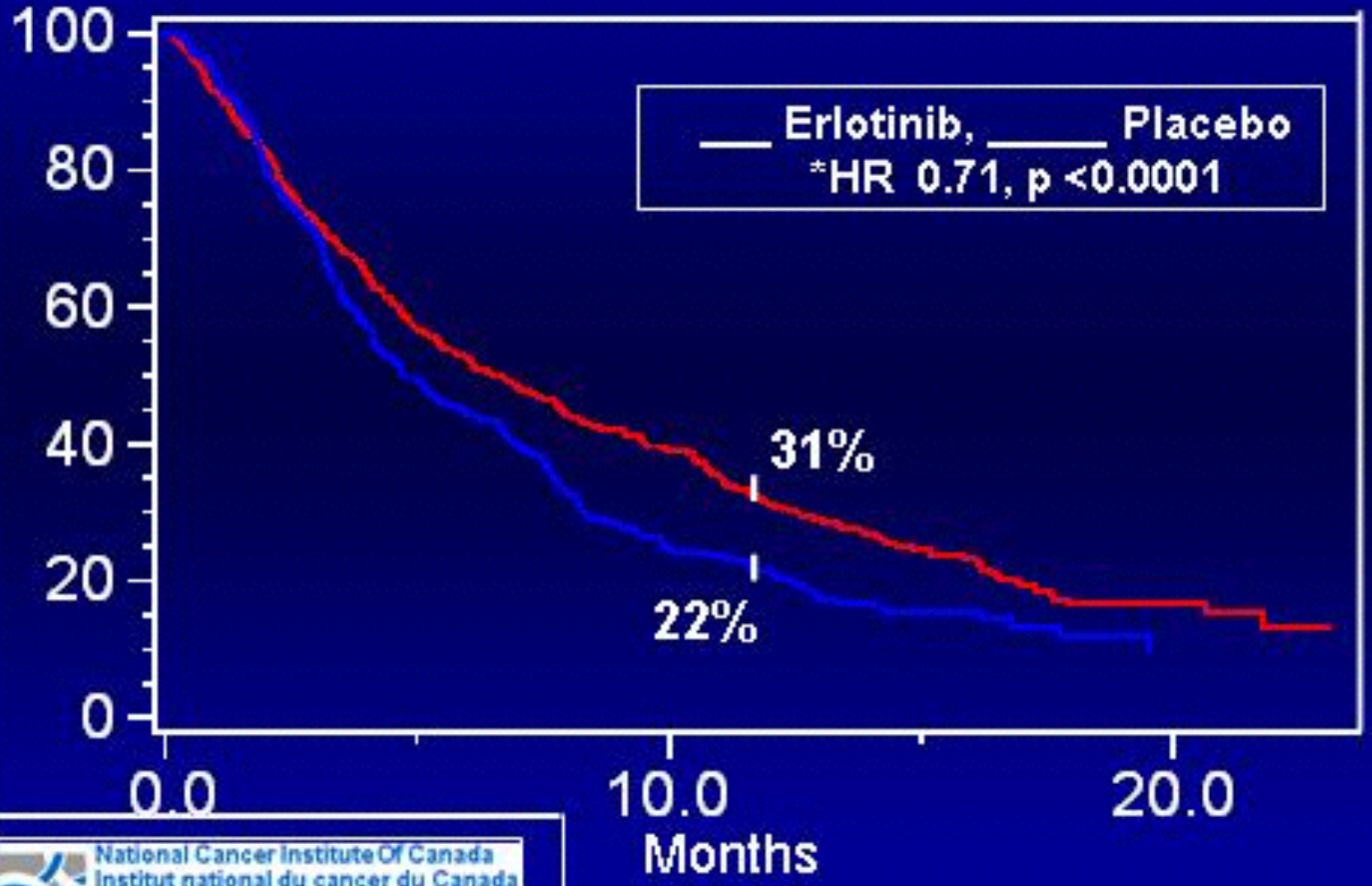
PLACEBO
"150mg/j per os"

*Randomisation 2/1

731 patients inclus. 727 traités donc évaluables pour la toxicité

Shepherd F et al. N Engl J Med 2005;353:123-32

BR.21 Overall Survival



*Adjusted for stratification factors (except centre) AND EGFR status

National Cancer Institute Of Canada
Institut national du cancer du Canada
Clinical Trials Group
Groupe Des Essais Cliniques

Summary -2

- Factors predictive of response to erlotinib:
  - Gender
  - Histology
  - Smoking history
- Factors prognostic for survival:
  - Smoking history
  - Response to prior therapy
  - Performance status
  - Histology
  - Exposure to prior platinum
- Differential effective of erlotinib
  - Non smokers

La clinicomique : profil des patients répondant au géfitinib ou à l'erlotinib

- **Sexe féminin**
- **Statut de non-fumeur**
- **Sous-type histologique adénocarcinome (spécialement lorsqu'accompagné de caractéristiques de BAC)**
- **Populations asiatiques**
- **Rash cutané**

De la clinicomique à la génomique

Mutations du domaine tyrosine kinase de l'*EGFR* (1)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 20, 2004 VOL. 350 NO. 21

Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

Thomas J. Lynch, M.D., Daphne W. Bell, Ph.D., Raffaella Sordella, Ph.D., Sarada Gurubhagavatula, M.D., Ross A. Okimoto, B.S., Brian W. Brannigan, B.A., Patricia L. Harris, M.S., Sara M. Haserlat, B.A., Jeffrey G. Supko, Ph.D., Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., David N. Louis, M.D., David C. Christiani, M.D., Jeff Settleman, Ph.D., and Daniel A. Haber, M.D., Ph.D.

Science AAAS

EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy

J. Guillermo Paez,[1,2*] Pasi A. Jänne,[1,2*] Jeffrey C. Lee,[1,3*] Sean Tracy,[1] Heidi Greulich,[1,2] Stacey Gabriel,[4] Paula Herman,[1] Frederic J. Kaye,[5] Neal Lindeman,[6] Titus J. Boggon,[1,3] Katsuhiko Naoki,[1] Hidefumi Sasaki,[7] Yoshitaka Fujii,[7] Michael J. Eck,[1,3] William R. Sellers,[1,2,4†] Bruce E. Johnson,[1,2†] Matthew Meyerson[1,3,4†]

SCIENCE VOL 304 4 JUNE 2004

PNAS

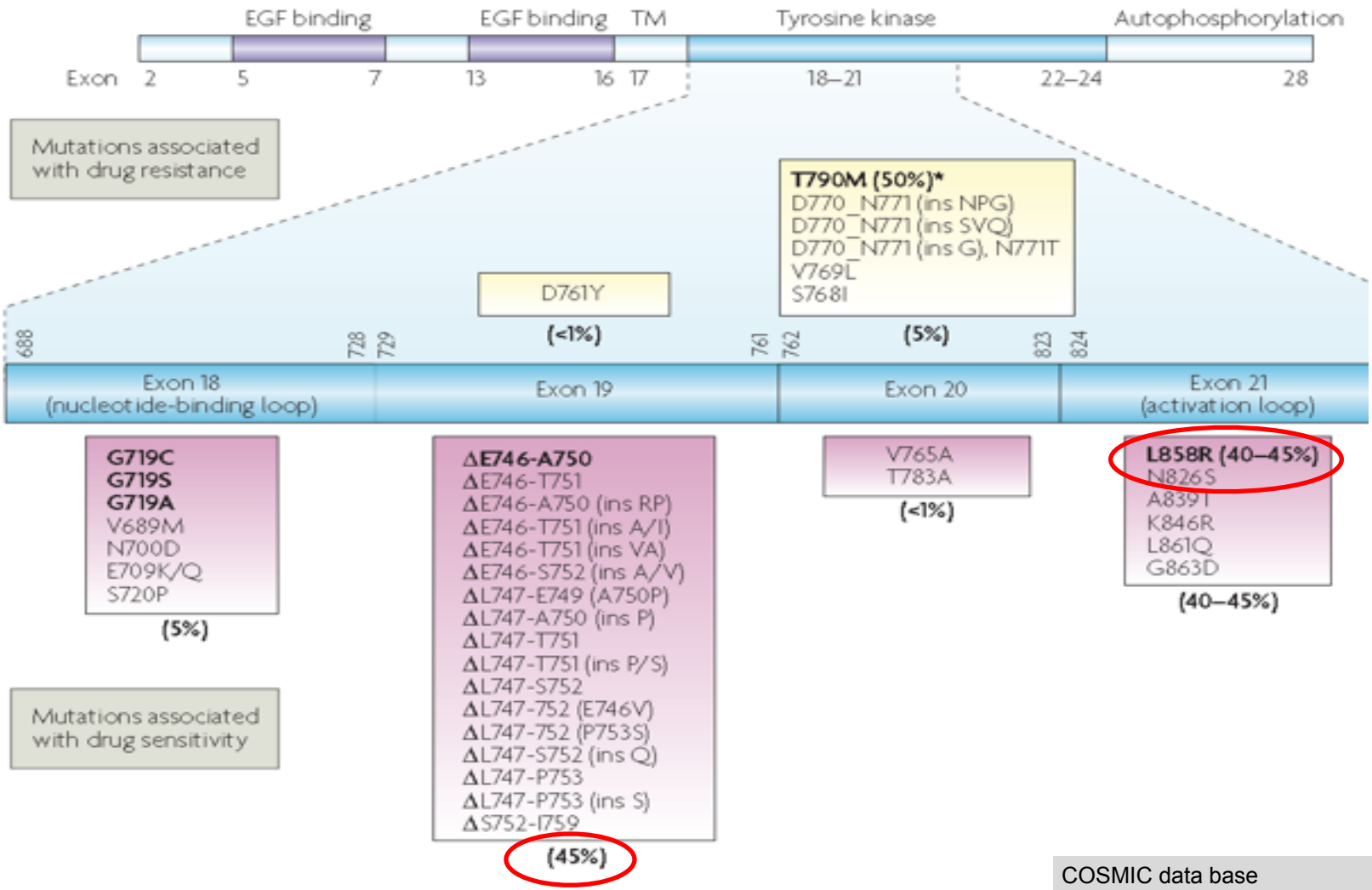
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America www.pnas.org

EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib

William Pao*[†‡], Vincent Miller[†§], Maureen Zakowski[¶], Jennifer Doherty*, Katerina Politi*, Inderpal Sarkaria[‖], Bhuvanesh Singh[‖], Robert Heelan**, Valerie Rusch[‖], Lucinda Fulton[††], Elaine Mardis[††], Doris Kupfer[††], Richard Wilson[††], Mark Kris[†§], and Harold Varmus*

PNAS | September 7, 2004 | vol. 101 | no. 36

Mutations du domaine tyrosine kinase de l'*EGFR* (2)



COSMIC data base
Sharma SV, Nature Rev Cancer 2007

RAPPELS

- Les mutations activatrices de l'EGFR
  - ~10 % des patients ayant un CBNPC en Europe
  - ~50% des femmes asiatiques non fumeuses ayant un adénocarcinome
  - Sont plus fréquentes dans les ADK, chez les non ou petits fumeurs, de sexe féminin, asiatiques du sud-est.

- 2 molécules ont l'AMM en 1ère ligne chez les patients ayant une mutation activatrice de l'EGFR :
  - Gefitinib (IRESSA®), depuis 2009.
  - Erlotinib (TARCEVA®), depuis septembre 2011.

Rosell et al, N Engl J Med, 2009

LES PHASES III SUR PATIENTS SÉLECTIONNÉS

CBNPC
Stade IIIb ou IV
Non pré-traités
ECOG PS 0-2

EGFR mutés
Ou
Sélection sur critères cliniques

R

EGFR-TKI

CT

<u>Objectif principal</u> :
Survie sans progression

<u>Objectifs secondaires</u> :
- Taux de réponse objective
- Survie globale
- Qualité de vie
- Tolérance

IPASS
First-SIGNAL
NEJ 002
WTOG 3405
EURTAC
OPTIMAL

Sélection sur la présence de mutations de l'EGF-R

Sélection sur critères cliniques

Plan de l'étude IPASS

Patients

- Chimio-naïfs
- Age ≥18 ans
- Histologie de type adénocarcinome
- Non-fumeurs ou anciens fumeurs légers*
- Espérance de vie ≥ 12 semaines
- PS 0-2
- Maladie mesurable de stade IIIB / IV

GEFITINIB

(250 mg par jour)

Randomisation 1/1

Carboplatine (ASC 5 ou 6) / paclitaxel (200 mg / m²) toutes les 3 semaines#

Critères d'évaluation

Principal

- Survie sans progression (non-infériorité)

Secondaires

- Taux de réponse objective
- Survie globale
- Qualité de vie
- Symptômes liés à la maladie
- Sécurité d'emploi et tolérance

Exploratoire

- Biomarqueurs
  - Mutation de l'EGFR
  - Nombre de copies du gène EGFR
  - Expression de la protéine EGFR

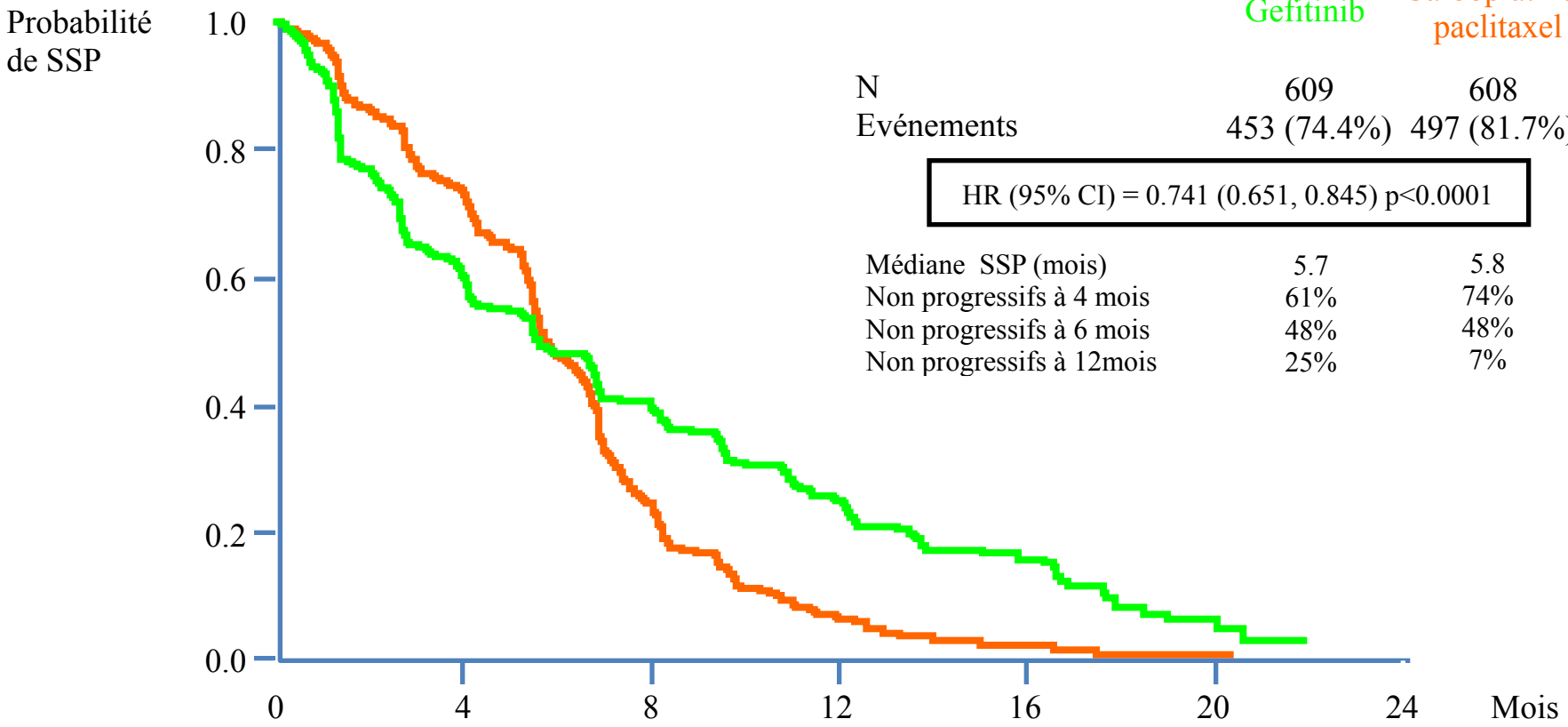
* Non-fumeurs, < 100 cigarettes au cours de la vie ; anciens fumeurs légers, ayant arrêté il y a ≥ 15 ans et ayant fumé ≤ 10 paquets-années ; # limité à un maximum de 6 cycles

L'association carboplatine / paclitaxel a été proposée aux patients sous GEFITINIB au moment de la progression de la maladie

PS, indice de performance ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique

Mok T N Engl J Med 2009; 361:947-57

IPASS
Survie sans Progression
(population totale)



	Gefitinib	Carboplatine / paclitaxel
N	609	608
Evénements	453 (74.4%)	497 (81.7%)

HR (95% CI) = 0.741 (0.651, 0.845) p<0.0001

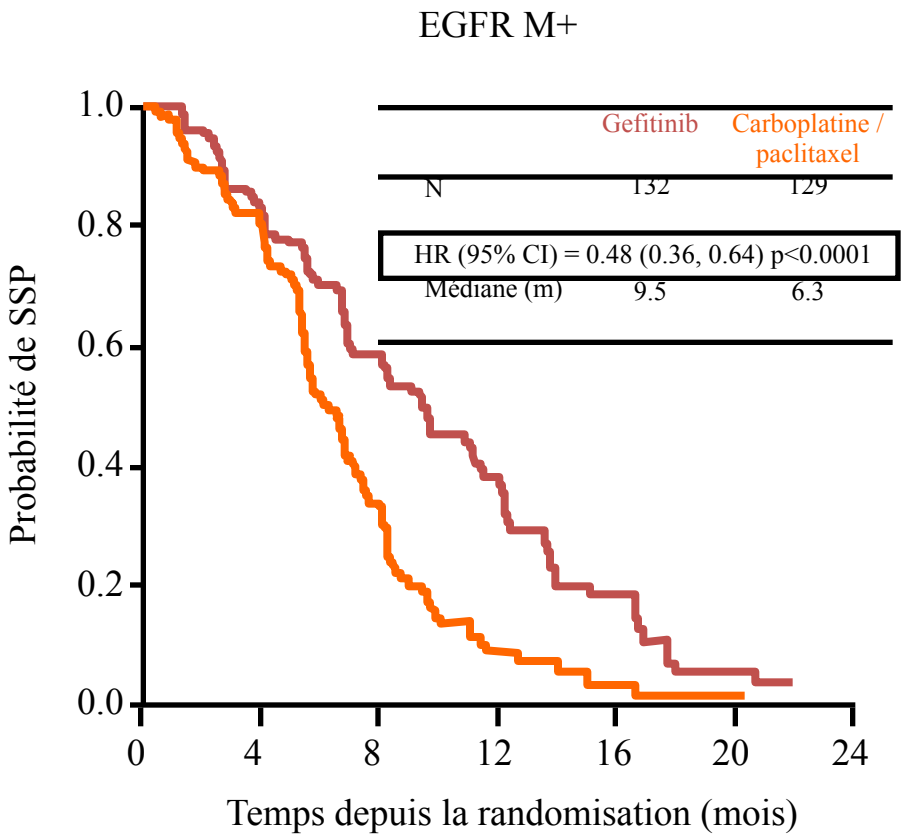
Médiane SSP (mois)	5.7	5.8
Non progressifs à 4 mois	61%	74%
Non progressifs à 6 mois	48%	48%
Non progressifs à 12mois	25%	7%

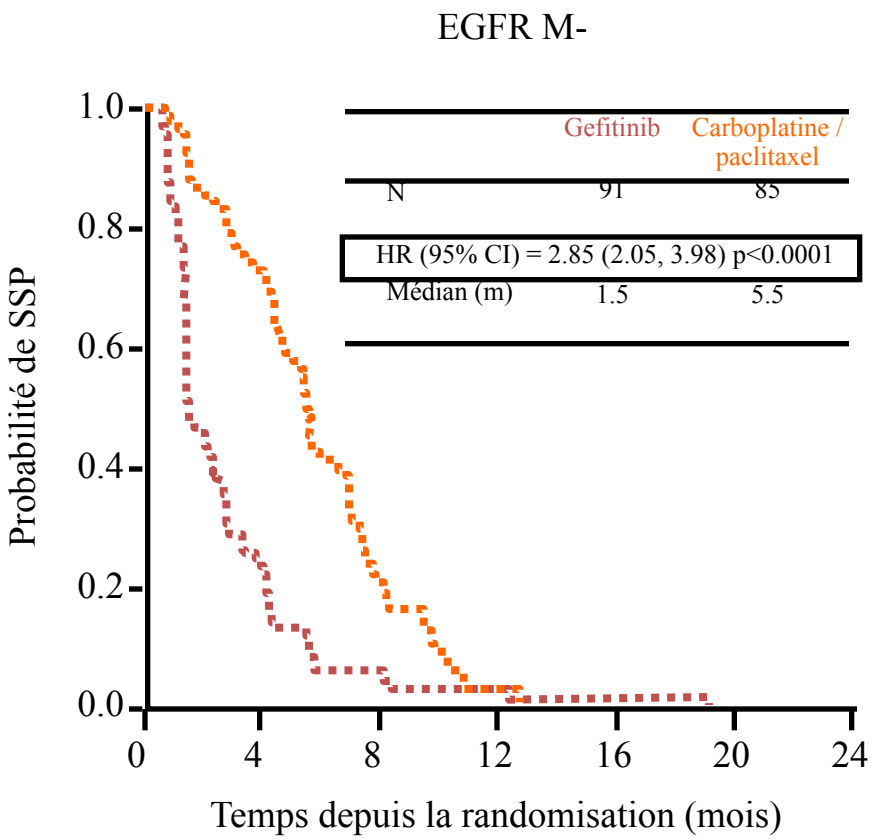
Primary Cox analysis with covariates; ITT population
HR <1 implies a lower risk of progression on gefitinib
ITT, intent-to-treat

Mok T N Engl J Med 2009; 361:947-57

IPASS

Analyse programmée de la SSP suivant la mutation EGFr

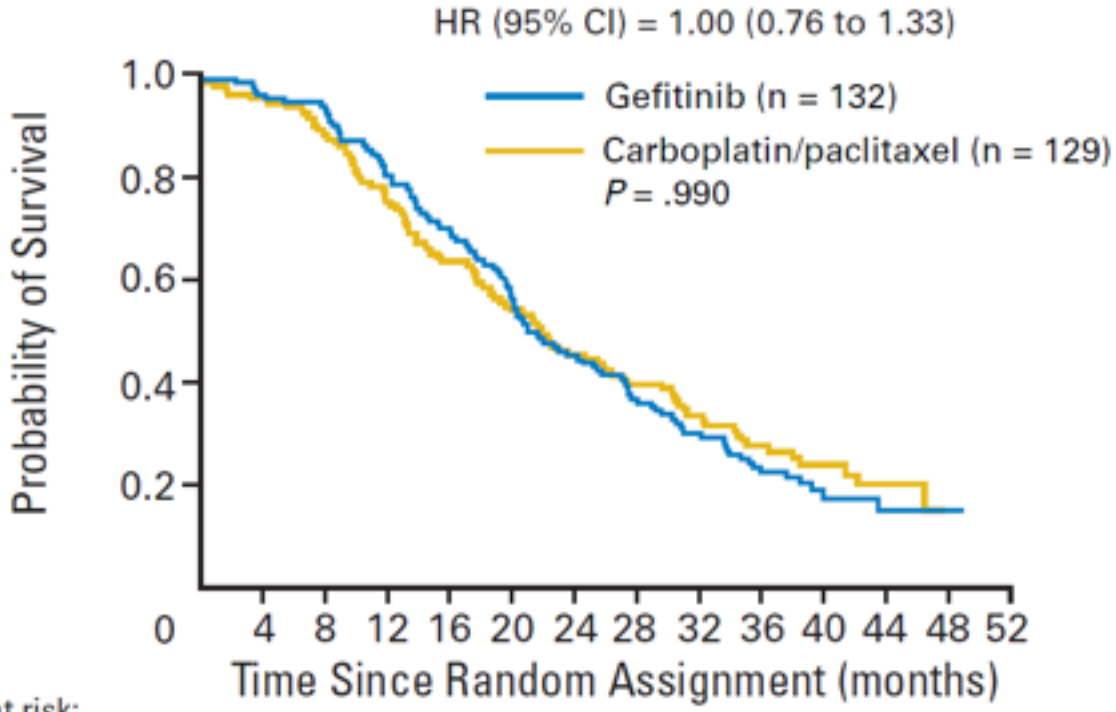




Primary Cox analysis with covariates; intent-to-treat (ITT) population
Hazard ratio (HR) <1 implies a lower risk of progression on gefitinib

Mok T N Engl J Med 2009; 361:947-57

IPASS, RÉSULTATS EN SG



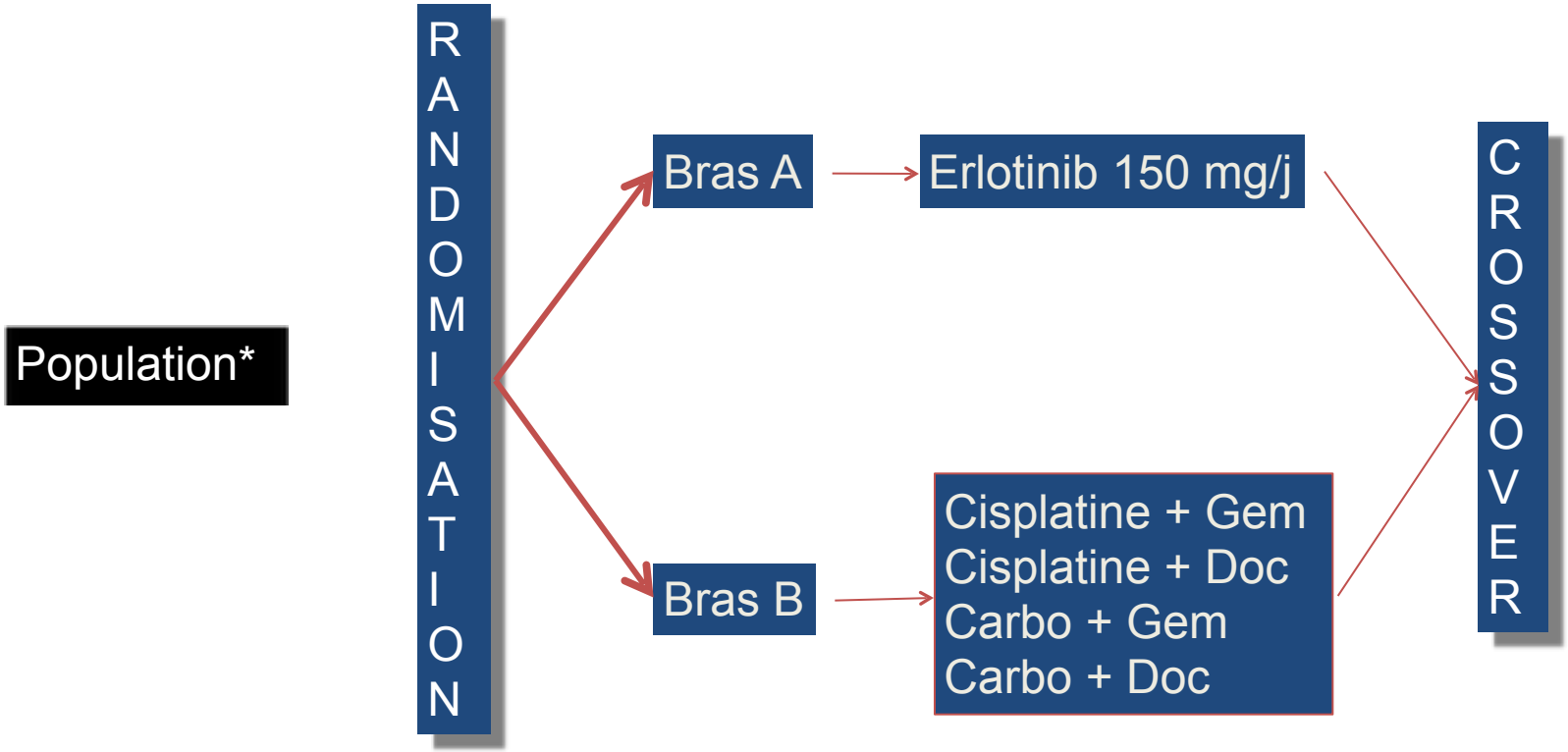
No. of patients at risk:														
Gefitinib	132	126	121	103	88	70	58	46	38	24	11	6	3	0
Carboplatin/paclitaxel	129	123	112	95	80	68	55	48	40	26	15	7	0	0

Events gefitinib, 104 (78.8%); carboplatin/paclitaxel, 95 (73.6%)
Median OS gefitinib, 21.6 months; carboplatin/paclitaxel, 21.9 months

M. Fukuoka J Clin Oncol 2011

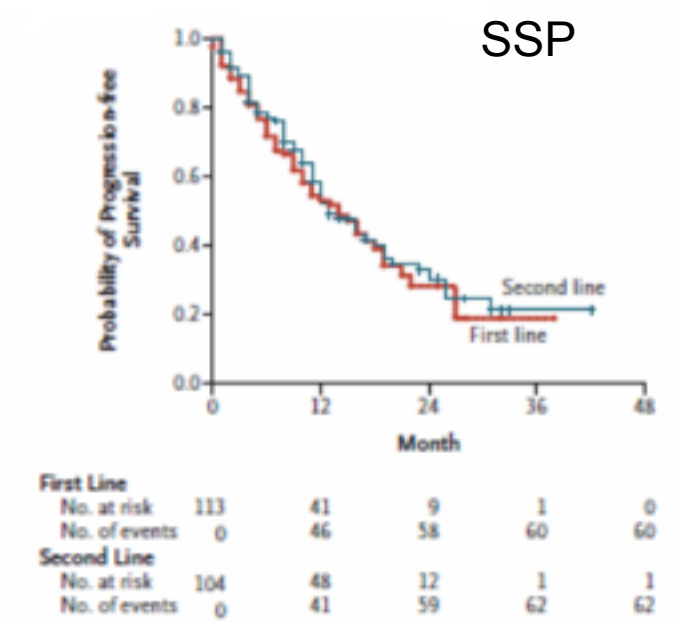
Essai EURTAC

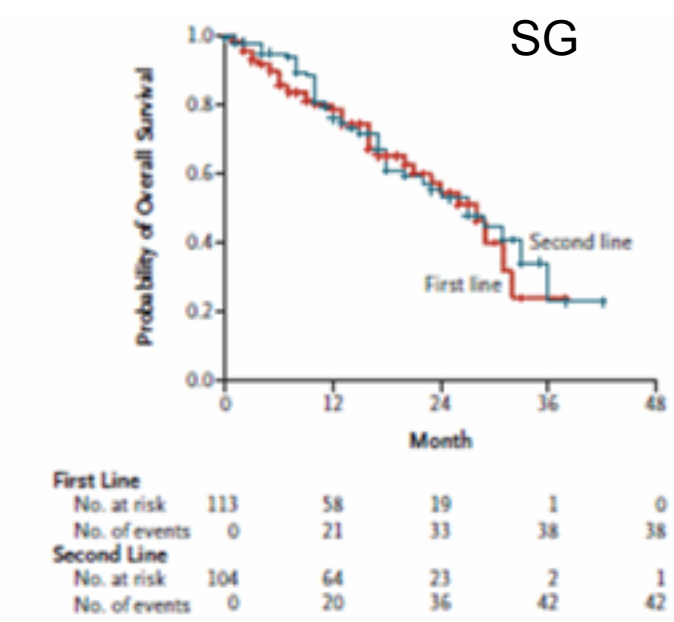
(European Randomised trial of Tarceva against chemotherapy) de R. Rosell



*Patients ayant une mutation du gène EGFR

COMPARAISON TKI 1ère *vs* 2ème LIGNE ?





Médiane de SSP = 14 mois, médiane de SG = 27 mois
Quelle que soit la ligne de traitement.

Rosell et al, NEJM 2009

CONCLUSION : LES TKI …

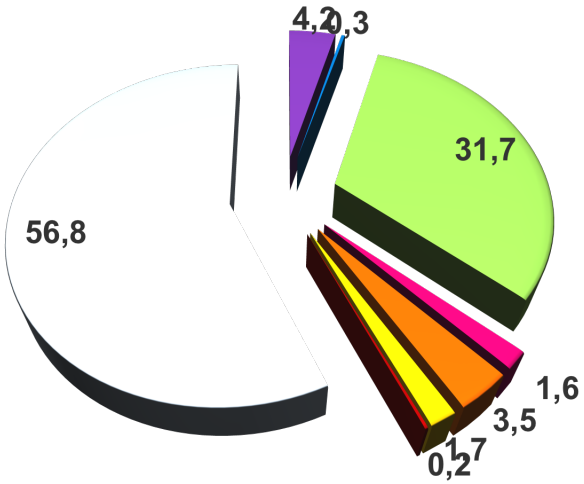
- Sont des traitements clés pour les patients ayant une mutation activatrice de l'EGFR et doivent être utilisés obligatoirement.
- Mais peuvent être conservés pour une 2ème ligne du fait de leur meilleur profil de tolérance.
- S'il n'est pas éthique qu'un patient muté ne reçoive pas de TKI, il n'est pas non plus éthique qu'il ne reçoive pas de sel de platine.
- Prendre en compte le caractère individuel : choix du patient, état général, agressivité de la tumeur, et délai d'attente des mutations doivent orienter le choix.

Mitsudomi, The Lancet, Juil 2011

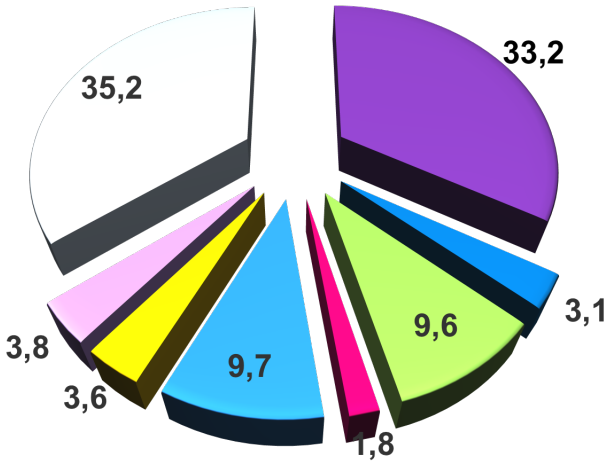
Étude BIOMARQUEURS France

BIOMARQUEURS en fonction du statut tabagique (n = 9 911*)

Fumeurs



Non-fumeurs



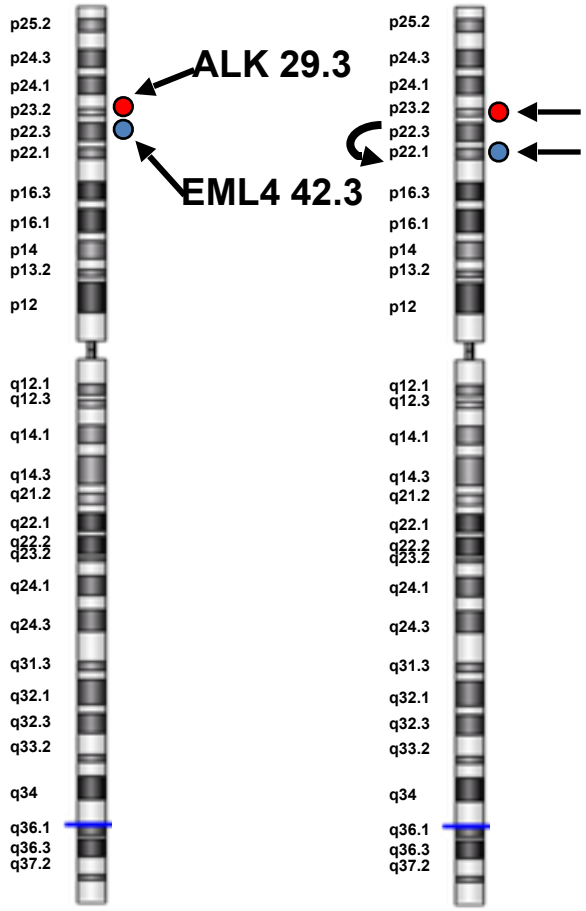
EGFR actif | KRAS | ALK | HER2

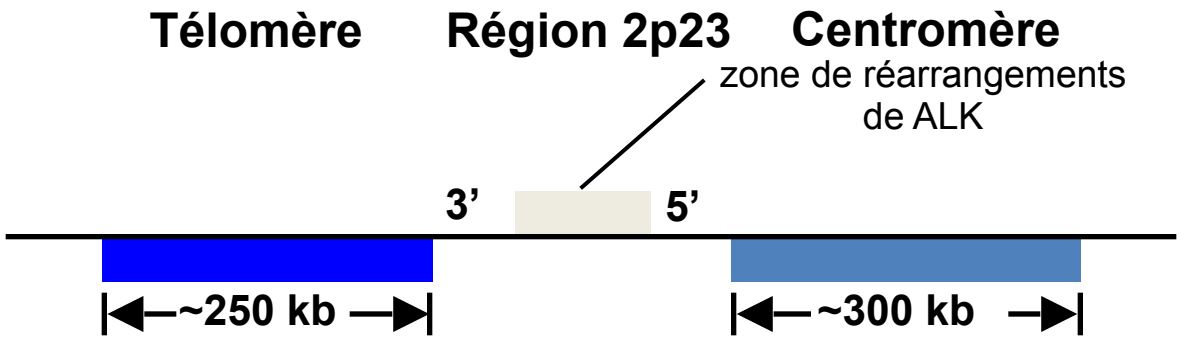
EGFR résistant | BRAF | PI3K | Inconnu

** Incluant les 2 664 cas avec données cliniques totalement disponibles à l'analyse.*

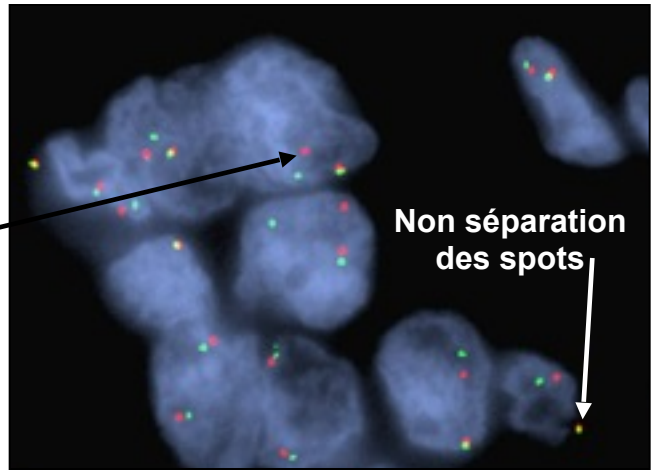
Barlesi et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8000)

Les réarrangements d'ALK





FISH pour la détection des réarrangements de ALK[1]



La FISH est considérée comme positive si un réarrangement peut être identifié dans au moins 15% des cellules tumorales

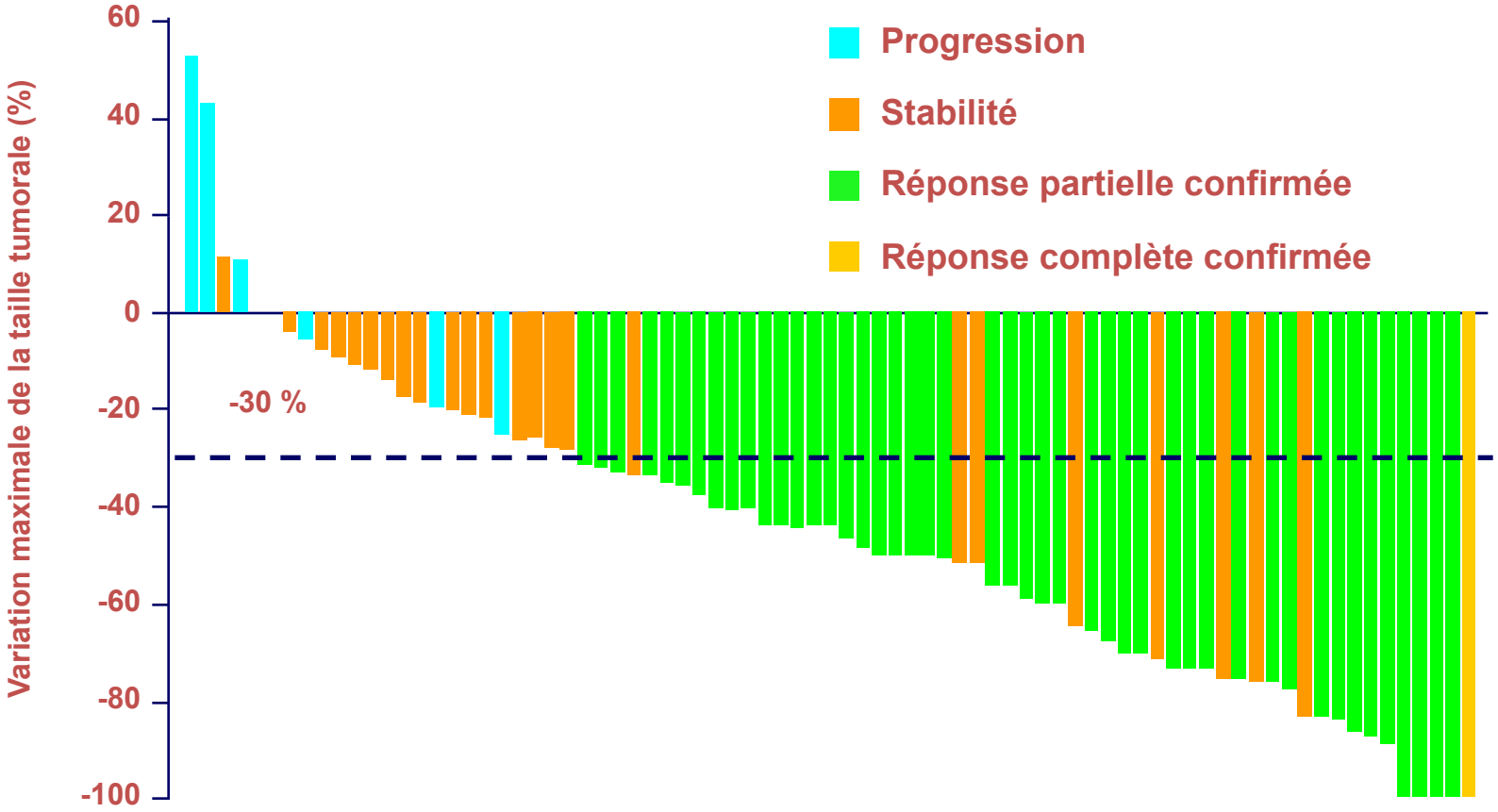
[1]*Shaw AT et al. J Clin Oncol 2009;27:4247-53*

Activité du crizotinib inhibiteur oral de ALK, dans une population de CBNPC ayant un réarrangement d' ALK (n = 82)

Âge moyen (min.–max.), années		51 (25-78)
Hommes/femmes		43/39
Performance status, n (%)	0	24 (29)
	1	44 (54)
	2	13 (16)
	3	1 (1)
Ethnie, n (%)	Caucasien	46 (56)
	Asiatique	29 (35)
Tabagisme, n (%)	Jamais fumeur	62 (76)
	Ancien fumeur	19 (23)
	Fumeur actif	1 (1)
Histologie, n (%)	Adénocarcinome	79 (96)
	Épidermoïde	1 (1)
	Autres	2 (2)
Lignes de traitement préalables, n (%)	0	5 (6)
	1	27 (33)
	2	15 (18)
	≥ 3	34 (41)
	Non connu	1 (1)

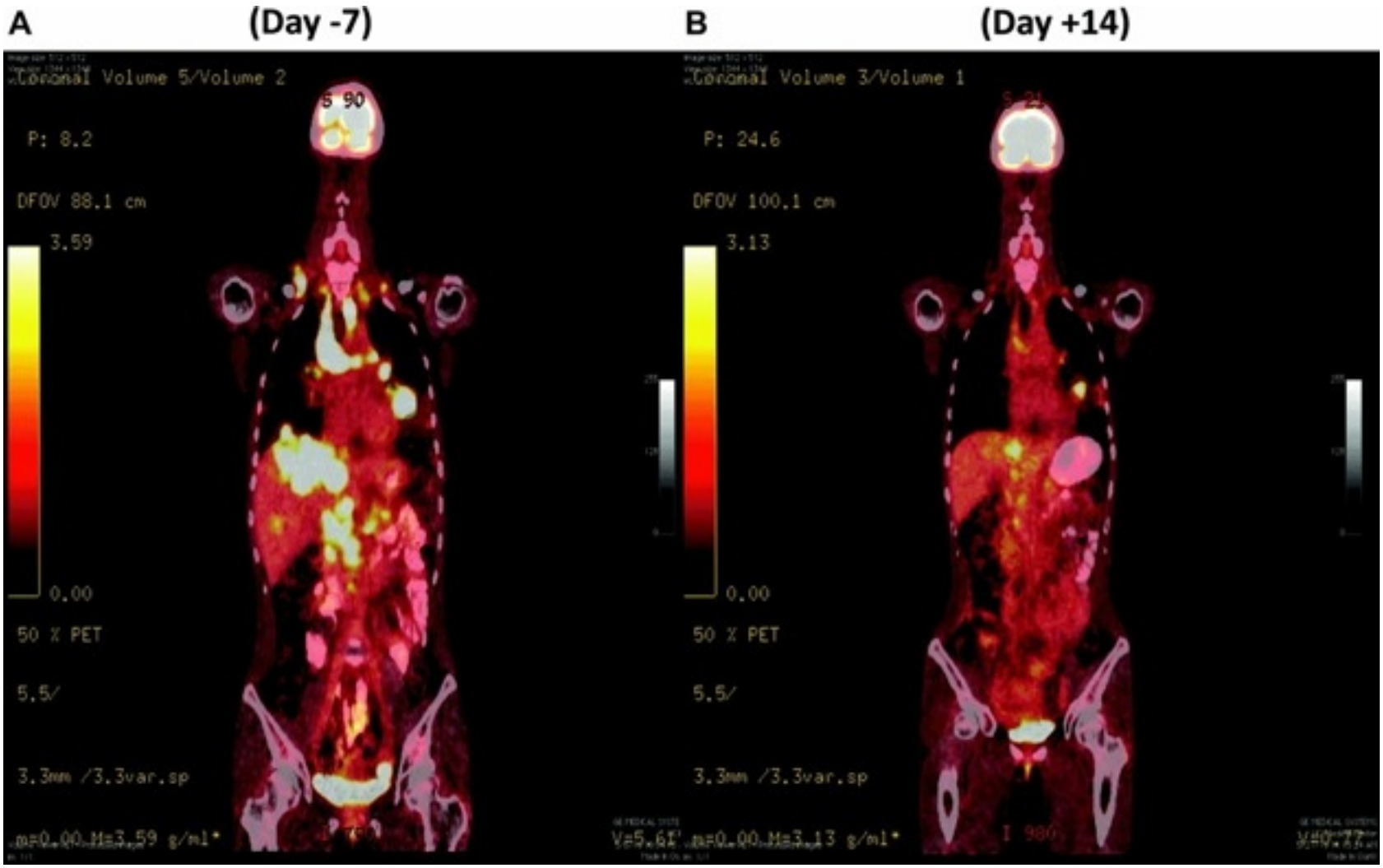
D'après Soda M et al., Nature 2007;448:561-6 ; Horn L et al., J Clin Oncol 2009;27:4232-5
ASCO 2010 - D'après Bang Y et al., abstr. 3 actualisé

Activité du crizotinib, inhibiteur oral de ALK, dans une population de CBNPC ayant un réarrangement d' ALK (n = 82)



ASCO 2010 - D'après Bang Y et al., abstr. 3 actualisé

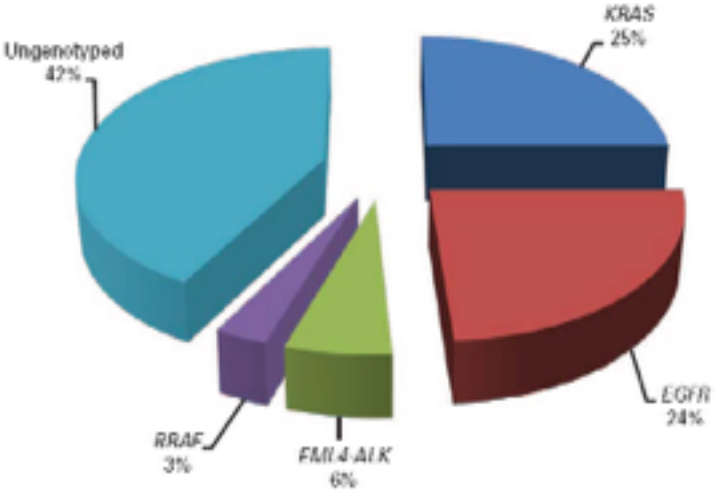
Le syndrome de Lazare



Ou, Sai-Hong Ignatius J Thor Oncol 2010;5:2044-6

Mutation B-RAF: épidémiologie

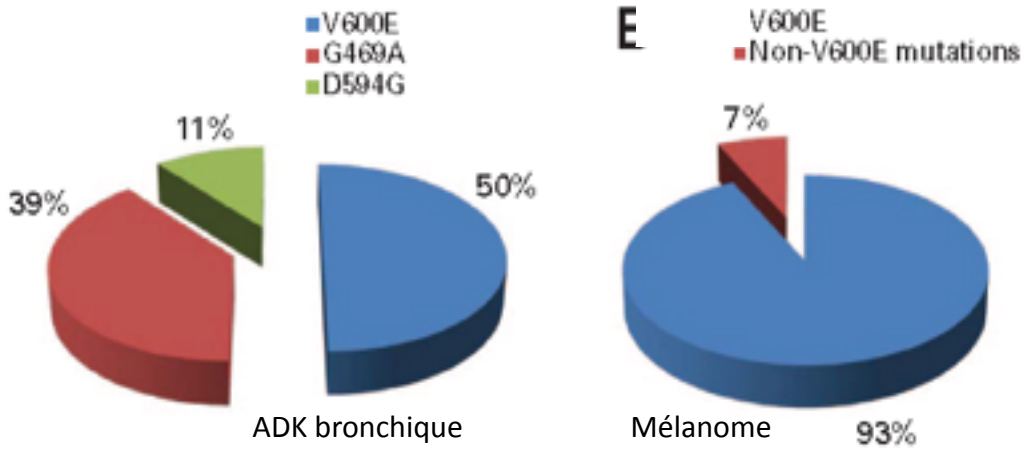
Incidence des mutations :



Action des TKI de B-RAF uniquement sur la mutation V600E des kinases

→ 50% de 3% des CBNPC : 1,5% des patients sur 31600 CBNPC (2012) = environ 480 patients par an en France

Type de mutations :



Paik PK, JCO 2011

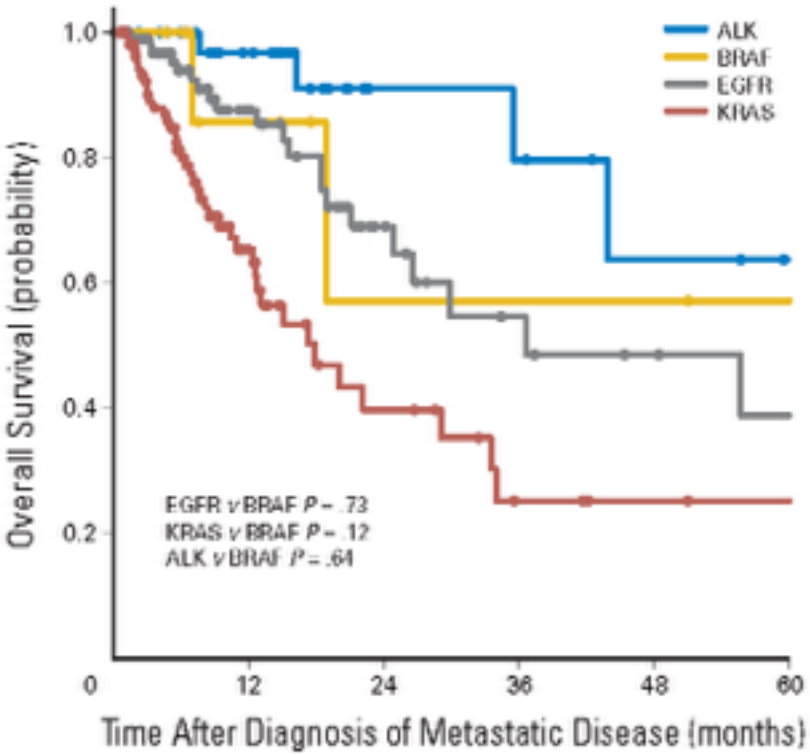
Mutation B-RAF: épidémiologie

- 1-3% des CBNPC
- Adénocarcinomes
- Fumeurs
- Valeur pronostique: proche de celle des mutations EGFR
- Valeur prédictive :

- Résistance TKI-EGFR
- Sensibilité aux anti-MEK

- Données biologiques :

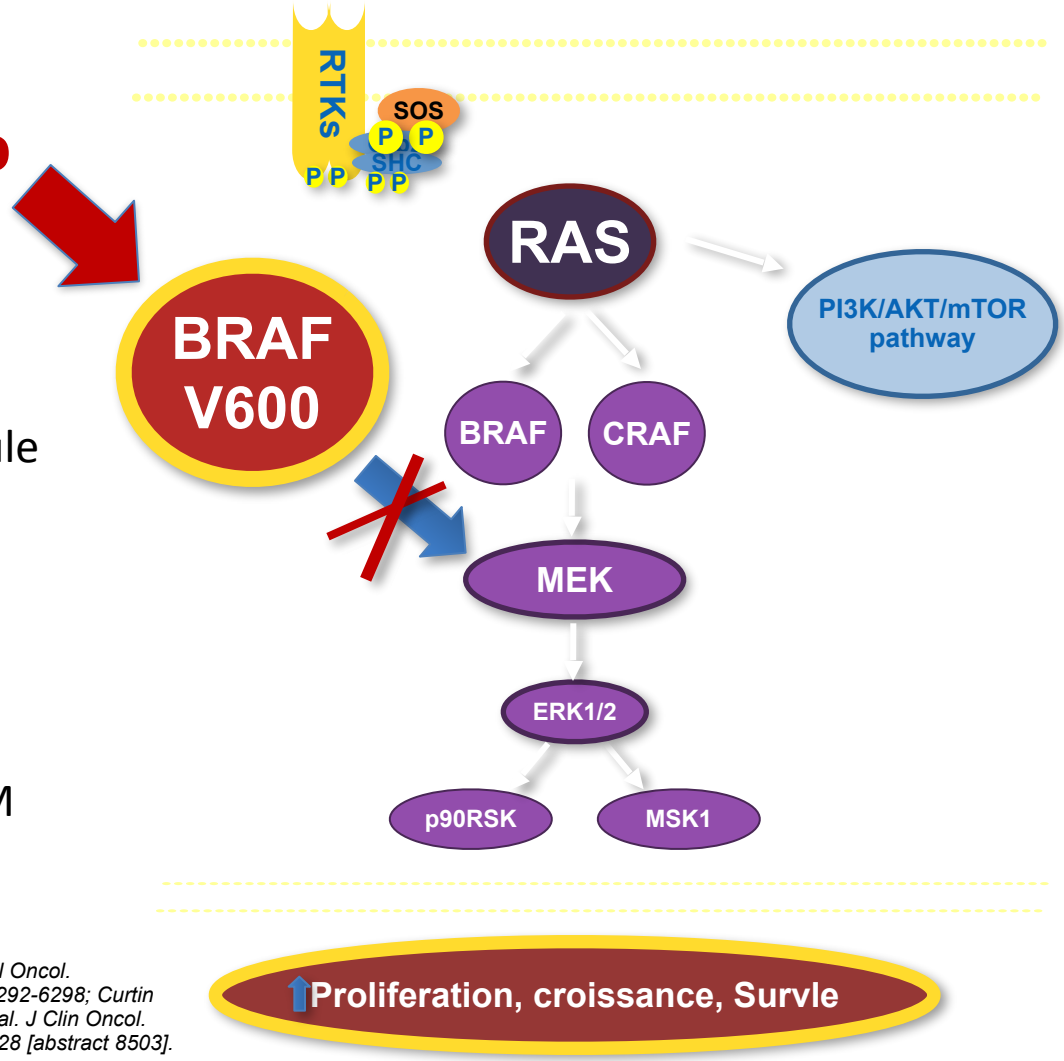
- Mutations différentes de celles du mélanome
- Exclusives des autres altérations moléculaires



Paik PK, JCO 2011

Inhibiteur de B-RAF: le dabrafenib

Dabrafenib



Mode d'Action

- Reversible, petite molécule inhibitrice de BRAF
- ATP competitive

Activité moleculaire:

- BRAF V600E: IC_{50} 0.65 nM
- BRAF WT: IC_{50} 3.2 nM

Davies H, et al. Nature. 2002;417:949-954; Platz A, et al. Mol Oncol. 2008;1:395-405; Karasarides M, et al. Oncogene. 2004;23:6292-6298; Curtin JA, et al. N Engl J Med. 2005;353:2135-2147; Flaherty K, et al. J Clin Oncol. 2009;27 [abstract 9000]; Kefford R, et al. J Clin Oncol. 2010;28 [abstract 8503].

Résultats intermédiaires de l'étude de phase II BRF113928 évaluant le dabrafenib chez des patients présentant un CBNPC avec mutation BRAF V600E

Étude de phase II à bras unique et 2 étapes

Objectif : évaluer le dabrafenib chez des patients présentant un CBNPC de stade IV avec mutation BRAF V600E après échec d'au moins une 1 ligne de chimiothérapie.

Critères d'inclusion principaux

- **CBNPC**
- **Mutation BRAF V600E**
- **≥ 1 ligne de traitement antérieure**

(n = 53)

→

Dabrafenib 150 mg deux fois par jour (n = 20 + 20)

Critère de jugement principal

- RO (évaluée par l'investigateur)

Critères de jugement secondaires

- SSP, durée de la réponse, SG
- toxicité
- Pharmacocinétique

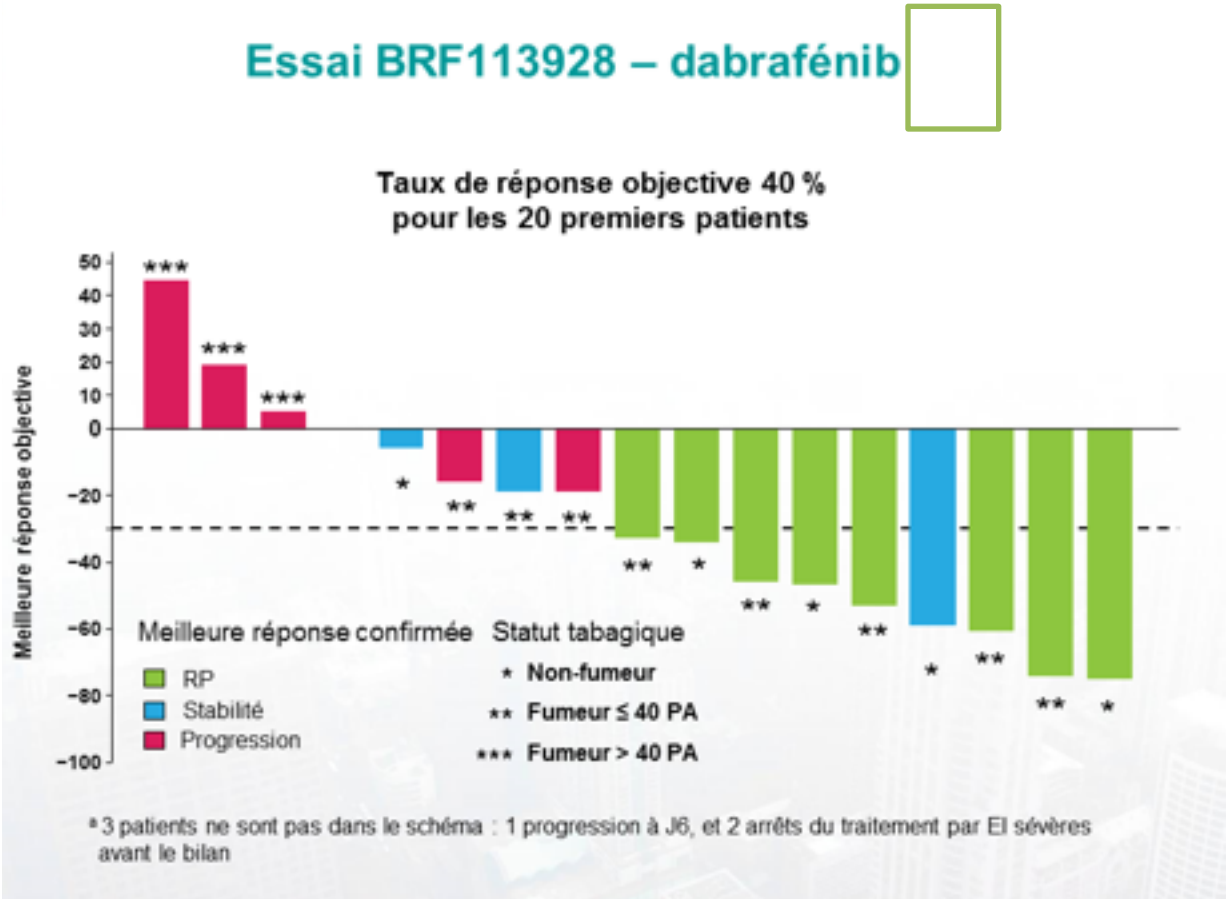
Planchard et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8009)

Inhibiteurs de B-RAF : le dabrafénib

Best response	N = 20
Complete response (CR)	*0*
Partial response (PR)	*8 (40%)*
Stable disease (SD)	*4 (20%)*
Progressive disease (PD)	*6 (30%)*
Not evaluable	*2 (10%)*
Response rate (confirmed CR/PR)	*40%*
95% CI	*(19.1%-63.9%)*
Disease control rate (CR+PR+SD)	*60%*
95% CI	*(36.1%-80.9%)*

Planchard et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8009)

Inhibiteurs de B-RAF : le dabrafénib



Planchard et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8009)

Le dabrafénib

Toxicité essentiellement cutanée :

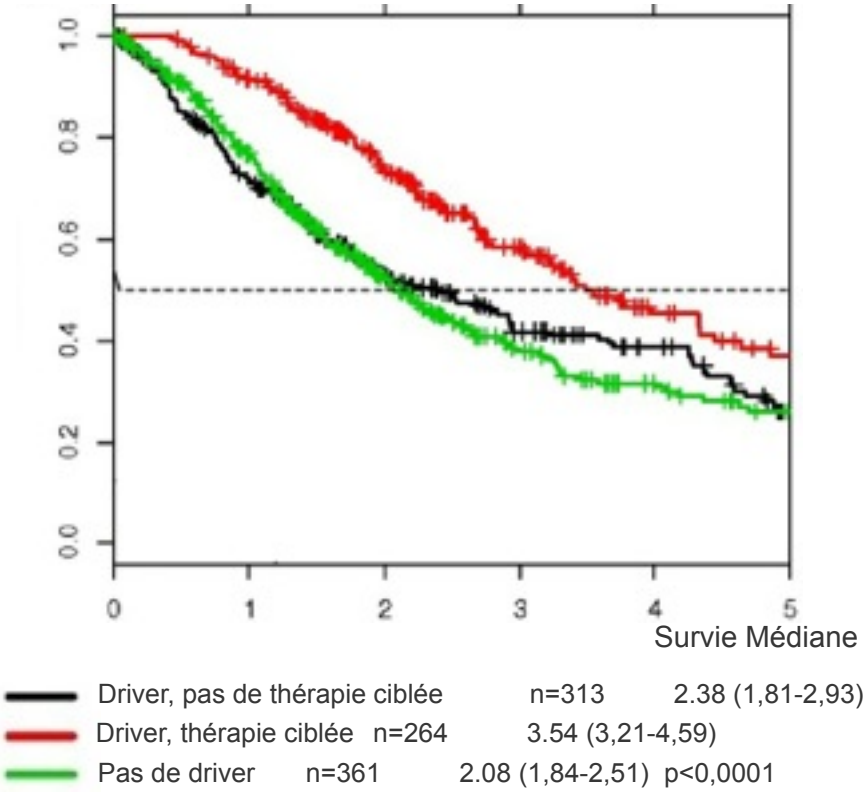
lésions bénignes...

Inhibiteurs de B-RAF : le dabrafénib

… ou malignes : carcinome spinocellulaire

The Lung Cancer Mutation Consortium: Résultats

Survie en fonction de la présence ou non d'un driver oncogénique et d'un traitement ou non par une TC

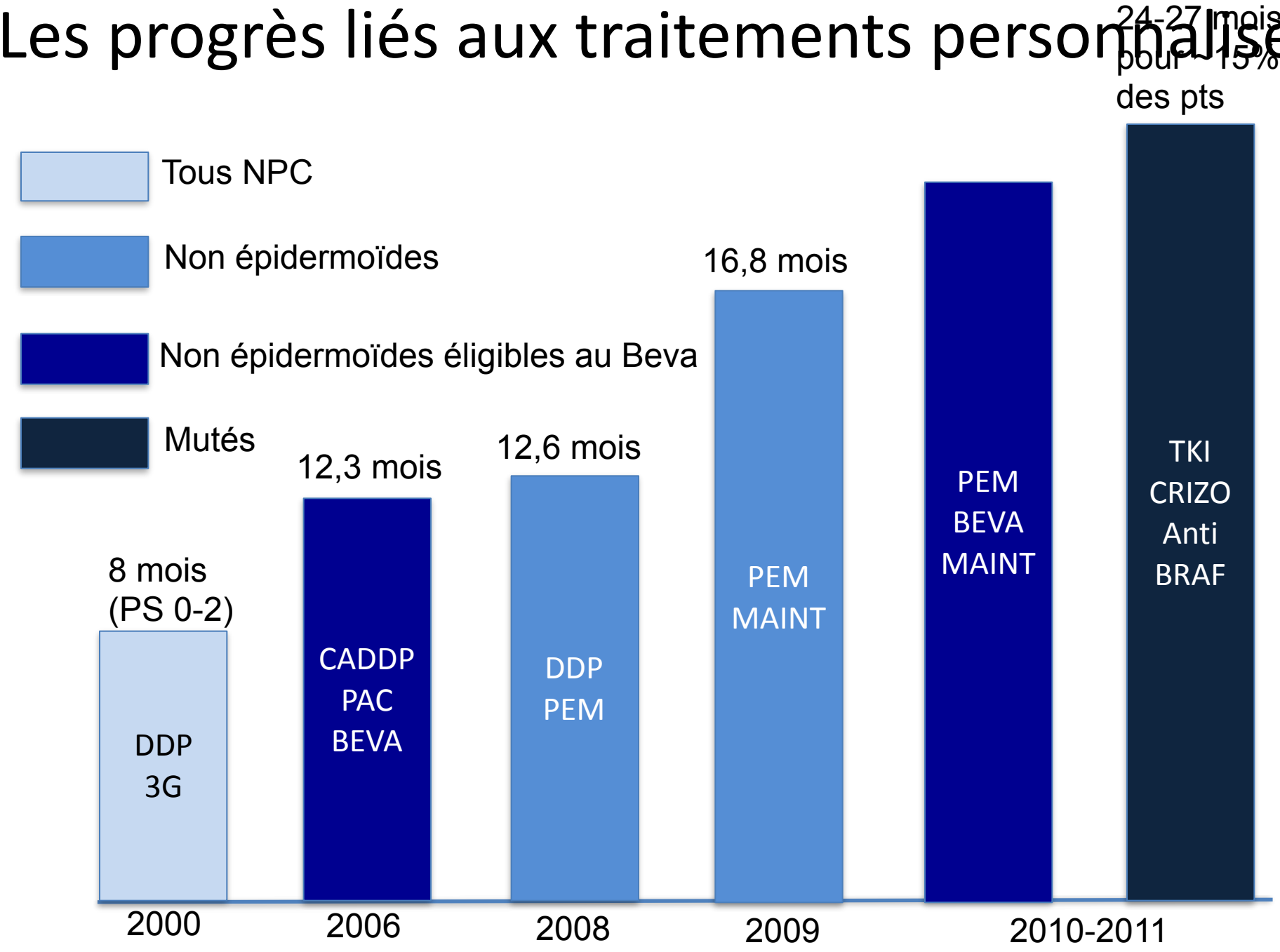


Conclusions

- Driver oncogénique a été mis en évidence dans 64% des cas d'adénocarcinome.
- 44% des pts pourraient bénéficier d'un traitement guidé selon leur analyse génomique
- Les 264 Pts avec driver oncogénique et traités avec une TC adaptée ont un bénéfice de survie / patients sans TC

Johnson B.E. et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8019)

Les progrès liés aux traitements personnalisés



…en tout cas dans le domaine du cancer du poumon!