

GFPC 06-2018: Étude de phase II, multicentrique, non randomisée évaluant l'association Sel de Platine-Pemetrexed-Atezolizumab (+/-Bevacizumab) pour les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB/IV présentant une mutation de l'EGFR, un réarrangement de l'ALK ou une fusion du ROS1 et progressant après des thérapies ciblées orales.



BYLICKI O^{1*}, RADJ G², MONNET B³, RICORDEL C⁴, BIGAY-GAME L⁵, GEIER M⁶, DECROISSETTE C⁷, DANIEL C⁸, GUISIER F⁹, SWALDUZ A¹⁰, TOFFART AC¹¹, DOUBRE H¹², PELONI JM¹³, ARPIN D¹⁴, MOREL H¹⁵, VEILLON R¹⁶, CLARISSE B¹⁷, MARTINS-LAVINAS PH¹⁸, CHOUAID C³, GREILLIER L¹⁹, on behalf of GFPC intergroup

¹ Department of Pneumology, Hôpital d'Instruction des Armées Saint Anne, Toulon, France. ² Department of Medical Oncology, Comprehensive Cancer Centre François Baclesse, Caen, France. ³ Department of Pneumology, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France. ⁴ Department of Pneumology, CHU Rennes, Univ Rennes 1, INSERM, OSS (Oncogenesis Stress Signaling), UMR, S 1242, CLCC Eugène Marquis, F-35000, Rennes, France. ⁵ Department of Pneumology & Thoracic Oncology, CHU Toulouse-Hôpital Larrey, Toulouse, France. ⁶ Service de Pneumologie, CHU Brest, Brest, France. ⁷ Department of Pneumology & Thoracic Oncology, CH Ansee-Genevois, 74370, Metz-Tessy, France. ⁸ Thoracic Oncology Service, Thorax Institute Curie Montsouris, Institut Curie, Paris, France. ⁹ CHU Rouen, Service de pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires, Normandie Univ, UNIROUEN, EA1018 LITIS lab, Quantif team and Inserm CIC-CRB 1404, F-76000 Rouen, France. ¹⁰ Department of Pneumology, Comprehensive Cancer Centre Léon Bérard, Lyon, France. ¹¹ Pneumology, CHU Grenoble, Grenoble, France. ¹² Thoracic Oncology, Hôpital Foch, Suresnes, France. ¹³ Department of Pneumology, Maison de Santé Protestante de Bordeaux-Bagatelle, Talence, France. ¹⁴ Department of Pneumology, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône, France. ¹⁵ Department of Pneumology, CHR Orléans, Orléans, France. ¹⁶ Department of Pulmonology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France. ¹⁷ Clinical Research Department, Comprehensive Cancer Centre François Baclesse, Caen, France. ¹⁸ Biostatistics Department, Hospices civils de Lyon, Lyon, France. ¹⁹ Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, CNRS, CRCM, Hôpital Nord, Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations, Marseille, France.



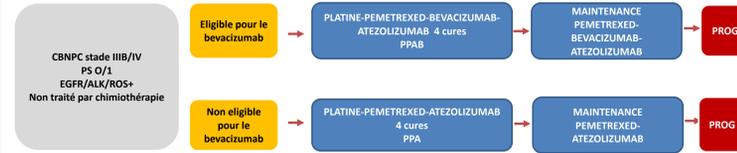
Information CT : NCT04042558

INTRODUCTION

- Le standard thérapeutique des pts avec addiction oncogénique EGFR, ALK et ROS repose sur un TKI. En fonction de la séquence thérapeutique, les pts peuvent recevoir entre 1-3 lignes de TKI. Mais à un moment donné, en l'absence d'un mécanisme de résistance ciblable, la chimiothérapie (CT) sera l'option thérapeutique préférée.
- Dans l'étude IMP150, qui a montré que l'ajout de l'immunothérapie (ICI) d'un anti-angiogénique (AA) à la CT améliorerait la SSP et la SG dans le traitement de première ligne des pts atteints de CBNPC métastatique indépendamment de l'expression de PD-L1, a également montré des signaux d'efficacité dans le sous groupe de patients EGFRm et ALK+ inclus si ayant progressé ou non éligible aux TKI.
- On a donc émis l'hypothèse que compléter la CT avec l'ICI, associée ou non à un AA pourrait améliorer les résultats dans ces sous-groupes de pts.

DESIGN DE L'ETUDE

- Cette étude (GFPC 06-2018) est une phase II multicentrique, ouverte et non randomisée, comportant deux cohortes parallèles, réalisée chez des pts atteints de CBNPC non épidermoïde de stade IIIB/IV présentant une mutation de l'EGFR ou une fusion ALK ou ROS1.



DEMOGRAPHIE

	cohorte PPAB (N=71)	Cohorte PPA (N=78)
Age, ans, moyen (SD)	60.4 (10.2)	66.1 (10.2)
Sexe féminin, n (%)	49 (69.0)	40 (51.3)
PS ECOG, n (%)		
0	41 (57.7)	30 (38.5)
1	30 (42.3)	48 (61.5)
Tabagisme, n (%)		
Sevré	32 (45.1)	34 (43.6)
Active	4 (5.6)	2 (2.6)
Non-fumeur	35 (49.3)	42 (53.8)
Délai entre diagnostic et inclusion, ans, moyen (SD)	2.5 (1.6)	2.2 (2.2)
Histologie, n (%)		
Adénocarcinome	71 (100)	76 (97.4)
Autres	0	2 (2.6)
EGFR mutation, n (%)	62 (87.3)	70 (89.7)
Exon 19	43(60.6)	40 (51.3)
L858R	14 (19.7)	19 (24.4)
Autres	5 (7.0)	11(14.1)
EGFR T790M mutation	9 (12.7)	8 (10.3)
ALK réarrangement, n (%)	9 (12.7)	4 (5.1)
ROS1 fusion, n (%)	0	5 (6.4)
PD-L1, n (%)		
Positive	35 (49.3)	39 (50.0)
≥ 50%	14 (19.7)	13 (16.7)
Non disponible	14 (19.7)	10 (12.8)
Stade à inclusion, n (%)		
IIIB	2 (2.8)	5 (6.4)
IV	69 (97.2)	73 (93.6)
Sites métastatiques, n (%)		
Os	42 (59.2)	43 (55.1)
Poumon	25 (35.2)	28 (35.9)
Cérébrale	25 (35.2)	19 (24.4)
Ganglion	13 (18.3)	32 (41.0)
Hépatique	15 (21.1)	17 (21.8)
Surrénale	11 (15.5)	10 (12.8)
Autres	23 (32.4)	23 (29.5)

SSP

- Suivi médian des pts :
 - 14,8 (IC 95 %, 13,0-17,7) mois dans la cohorte PPAB
 - 13,1 (IC à 95 %, 9,6-15,8) mois dans la cohorte PPA.
- SSP médiane (Fig. 3A) :
 - 7,3 (IC 95 %, 6,9-9,0) mois dans la cohorte PPAB
 - 7,2 (IC à 95 %, 5,7-9,2) mois dans la cohorte PPA.
- La SSP médiane était similaire dans les sous-groupes EGFR (Fig. 3B) ou ALK/ROS1 (Fig. 3C).

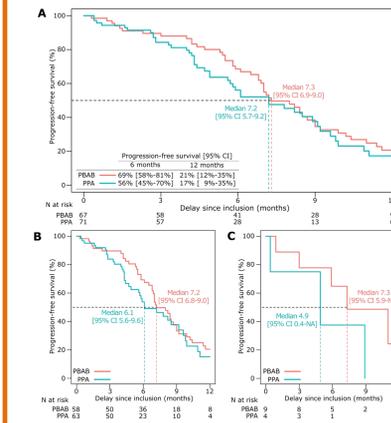


Figure 3.

SG

- SG médiane (Fig.4A) :
 - 17,2 (13,7-NA) mois dans la cohorte PPAB
 - 16,8 (13,5-NA) mois dans la cohorte PPA
- La médiane de la SG en fonction de la mutation est présentée dans la figure 4 (4B : EGFR, 4C : ALK/ROS1)

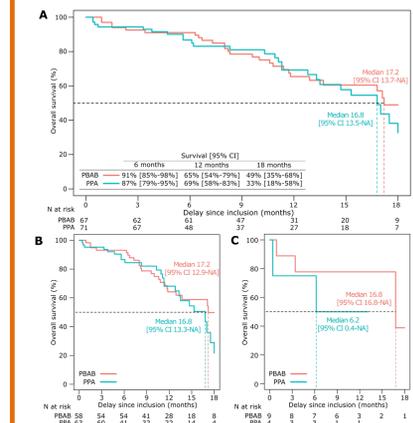


Figure 4.

OBJECTIFS

- OBJECTIF PRINCIPAL**
 - Évaluer l'efficacité de l'association Platine, Pemetrexed, Atezolizumab +/- Bevacizumab si éligible, chez les pts atteints de CBNPC non épidermoïde de stade IIIB/IV progressant après des thérapies ciblées.
 - L'efficacité sera définie comme le taux de réponse objective (ORR) après 4 cycles de traitement d'induction (à 12 semaines).
 - La réponse objective sera considérée en cas de réponse complète (CR) ou partielle (PR) radiologiquement confirmée, selon les critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) évalués par un examen central indépendant et en aveugle.
- OBJECTIFS SECONDAIRES**
 - Évaluer dans chaque cohorte
 - la survie sans progression (SSP)
 - La survie globale (OS)
 - le profil de tolérance de l'association dans la phase d'induction et dans la phase d'entretien du traitement

PRINCIPAUX CRITERES D'ELIGIBILITE

- CBNPC non épidermoïde stade IIIB/IV ;
- Âge ≥ 18 ans ;
- Présence de la mutation sensibilisante du gène EGFR, de l'oncogène de fusion ALK ou de l'oncogène de fusion ROS1 (confirmée par le laboratoire local) ;
- Avec progression de la maladie pendant ou après un traitement par un ou plusieurs TKIs ;
- Absence de traitement antérieur par chimiothérapie
- Maladie mesurable (RECIST v1.1) ;
- PS ECOG de 0 ou 1 ;
- Les pts présentant des métastases non actives du SNC étaient éligibles ;
- Les pts n'étaient pas éligibles au bevacizumab en cas d'hypertension non contrôlée médicalement, d'antécédents de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive, de maladie cardiovasculaire cliniquement significative non contrôlée par des médicaments, de thrombose artérielle récente, d'hémoptysie, d'antécédents de diathèse hémorragique documentée ou de coagulopathie, de chirurgie majeure dans les 28 jours.

ORR

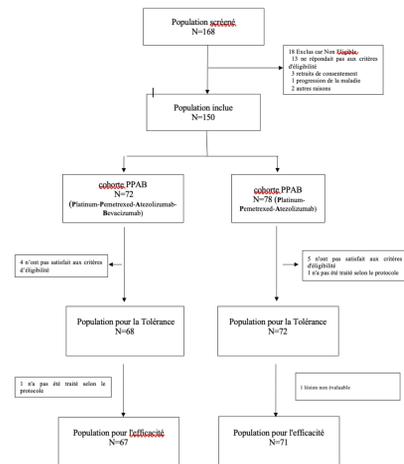
- A 12 semaines, l'ORR était de 58,2% (IC 90%, 47,4-68,4) dans la cohorte PPAB et de 46,5% (IC 90%, 36,3-56,9) dans la cohorte PPA
- L'objectif principal était statistiquement significatif (p <0,01) dans les deux groupes
- Ces proportions sont statistiquement significatives dans les 2 cohortes puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 90% de l'ORR est supérieure à 35 % dans la cohorte PPAB et à 30% dans la cohorte PPA.

EFFETS SECONDAIRES

	cohorte PPAB n=68 (%)		Cohorte PPA n=72 (%)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Événement indésirable, quelle qu'en soit la cause				
Tous	68 (100)	47 (69.1)	65 (90.3)	37 (51.4)
Conduisant à l'arrêt du traitement	29 (42.6)	18 (26.5)	9 (12.5)	5 (6.9)
Conduisant à la suspension	34 (50.0)	22 (32.4)	26 (36.1)	16 (22.2)
Sévère	20 (29.4)	17 (25.0)	26 (36.1)	17 (23.6)
Décès	3 (4.4)	0	3 (4.2)	0
Événement indésirable lié à l'atezolizumab				
Tous	48 (70.6)	19 (27.9)	40 (55.6)	11 (15.3)
Sévère	5 (7.4)	5 (7.4)	3 (4.2)	1 (1.4)
Décès	0	0	0	0
Événement indésirable lié à bevacizumab				
Tous	46 (67.6)	20 (29.4)	1 (1.4)	0
Sévère	2 (2.9)	1 (1.5)	0	0
Décès	0	0	0	0
Événement indésirable de tout grade chez ≥10 des pts.				
Asthénie	47 (69.1)	10 (14.7)	40 (55.6)	4 (5.6)
Anémie	28 (41.2)	6 (8.8)	35 (48.6)	9 (12.5)
Nausées et Vomissements	33 (48.5)	1 (1.5)	30 (41.7)	4 (5.6)
Neutropénie	18 (26.5)	11 (16.2)	21 (29.2)	15 (20.8)
Constipation	18 (26.5)	0	14 (19.4)	0
Troubles de l'appétit	18 (26.5)	3 (4.4)	14 (19.4)	1 (1.4)
Dyspnée	11 (16.2)	3 (4.4)	11 (15.3)	3 (4.2)
Thrombopénie	9 (13.2)	5 (7.4)	12 (16.7)	6 (8.3)
Myalgie	8 (11.8)	0	11 (15.3)	0
Diarrhée	7 (10.3)	0	11 (15.3)	0
Hépatite	11 (16.2)	7 (10.3)	7 (9.7)	2 (2.8)
Trouble de bilan hépatique	10 (14.7)	1 (1.5)	7 (9.7)	1 (1.4)
Trouble de la formule leucocytaire	10 (14.7)	4 (5.9)	6 (8.3)	1 (1.4)

FLOW-CHART

- Au total, 168 patients ont été examinés de septembre 2019 à octobre 2021 dans 27 centres et 150 ont été inclus : 72 dans la cohorte avec bevacizumab (cohorte PPAB) et 78 dans la cohorte sans bevacizumab (cohorte PPA) (figure 1).



PLAN STATISTIQUE

- Sur la base des données des essais cliniques de phase III, l'hypothèse nulle était ORR = 35% (p0 = 35%) pour la cohorte PPAB et ORR = 30% (p0 = 30%) pour la cohorte PPA.
- On s'attendait à une ORR de 50 % pour la cohorte PPAB (p1 = 50 %) et de 45 % pour la cohorte PPA (p1 = 45 %). La taille de l'échantillon était basée sur un plan à une étape et sur la distribution binomiale exacte. Avec un taux d'erreur unilatéral de type 1 de 5%, une puissance de 80% et 10% de pts non évaluables, 75 pts devaient être inclus dans la cohorte PPAB et 74 dans la cohorte PPA. Les résultats cliniques devaient être déclarés positifs pour le critère d'évaluation principal si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % était supérieure à 35 % dans la cohorte PPAB et à 30 % dans la cohorte PPA.
- La SSP et la SG ont été estimées avec la méthode Kaplan-Meier dans chaque cohorte.

CONCLUSIONS

- L'approche combinée avec l'atezolizumab avec ou sans bevacizumab et platine-pemetrexed a atteint une activité prometteuse dans le CBNPC métastatique muté par l'EGFR ou réarrangé par ALK/ROS1 après échec des TKI, avec un profil de sécurité acceptable.

REMERCIEMENT - FINANCEMENT

Cet essai bénéficie du soutien financier et de la fourniture de médicaments (Atezolizumab, Bevacizumab) de Roche S.A.S qui n'est pas impliqué dans la conception et la réalisation de l'étude, ni dans la collecte, la gestion, l'analyse et l'interprétation des données. Nous remercions le Centre de données du Nord-Ouest (CTD-CNO) pour la gestion des données. Le CTD-CNO est labellisé et soutenu par la Ligue nationale contre le cancer (LNC) et l'Institut national du cancer (INCa).



AUTHOR CORRESPONDANT

olivier.bylicki@intradef.gouv.fr

Conflits d'intérêts : MSD, ROCHE, BMS, Takeda, Astra-Zeneca, Sanofi.