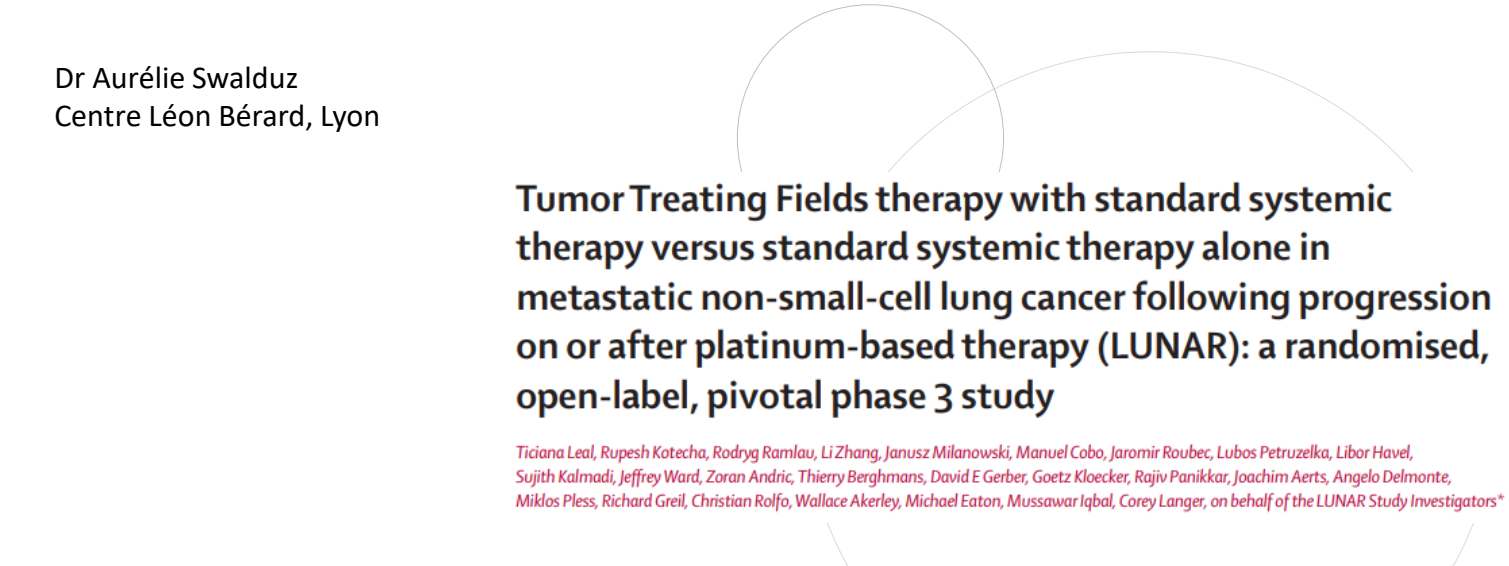
TUMOR TREATING FIELDS THERAPY : RÉSULTATS DE L'ESSAI DE PHASE 3 LUNAR (LANCET ONCOLOGY 2023)

Dr Aurélie Swalduz
Centre Léon Bérard, Lyon



Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study

Ticiana Leal, Rupesh Kotecha, Rodryg Ramlau, Li Zhang, Janusz Milanowski, Manuel Cobo, Jaromir Roubec, Lubos Petruzelka, Libor Havel, Sujith Kalmadi, Jeffrey Ward, Zoran Andric, Thierry Berghmans, David E Gerber, Goetz Kloecker, Rajiv Panikkar, Joachim Aerts, Angelo Delmonte, Miklos Pless, Richard Greil, Christian Rolfo, Wallace Akerley, Michael Eaton, Mussawar Iqbal, Corey Langer, on behalf of the LUNAR Study Investigators*

Liens d’intérêts

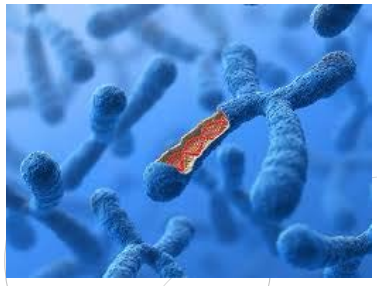
- Aucun

TTFields

- Les Tumor Treating Fields (TTFields) sont des champs électriques qui perturbent de multiples processus intracellulaires essentiels à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses

- Trois grands principes:

Non-invasif



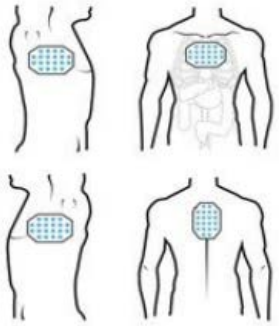
Activité anti-mitotique régionale

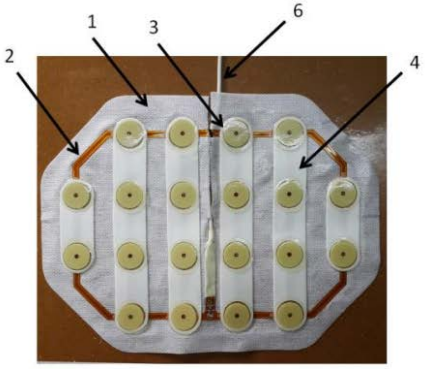
Toxicité limitée

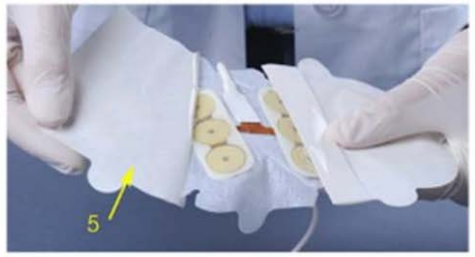
TTFields

- Les TTFields délivrent des champs électriques alternatifs de faible intensité (1-3 V/cm) et de fréquence intermédiaire (100-300 kHz) à la tumeur à l'aide de réseaux de transducteurs non invasifs placés sur la peau en regard du site tumoral

2,5kg (nouveau dispositif)
Batterie 3 à 4h



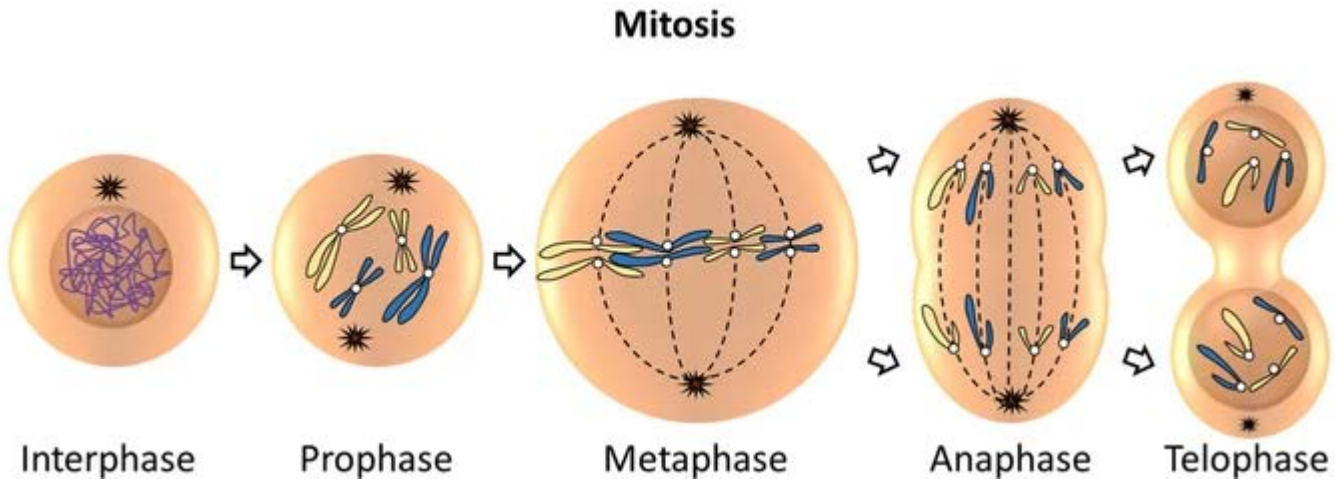




*mais aussi sac à main

Vergote el al_Cancers 2023

TTfields



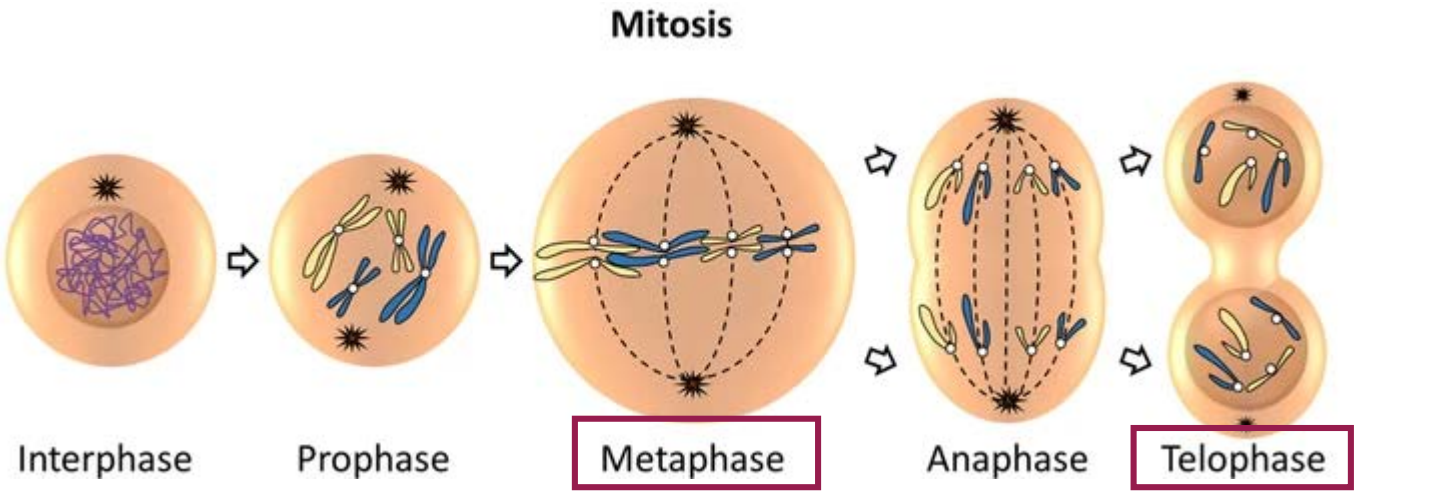
La condensation de la chromatine. Les fibres du fuseau mitotique se forment dans le cytoplasme, créant une structure semblable à un fuseau qui aidera à séparer les chromosomes.
La membrane nucléaire commence à se désintégrer, permettant aux chromosomes de se déplacer librement dans le cytoplasme.

Les chromosomes condensés s'alignent sur la **plaque équatoriale** grâce à l'action des microtubules qui forment les fibres du fuseau mitotique, et qui viennent fixer fermement les centromères de chaque chromosome.
La métaphase constitue un **point de contrôle essentiel du processus de mitose**, assurant la stabilité génétique et le bon fonctionnement de la division cellulaire.

Les centromères des chromosomes se divisent, séparant les chromatides sœurs.
Les chromatides sœurs sont tirées vers des pôles opposés de la cellule par les fibres du fuseau.
Cette **phase garantit que chaque cellule fille reçoit une copie complète et identique du matériel génétique** contenu dans la cellule mère.

Les chromatides sœurs atteignent les pôles de la cellule et commencent à se décondenser, reprenant leur structure filamentaire.
Une nouvelle membrane nucléaire se forme autour de chaque groupe de chromosomes, créant deux noyaux distincts.
La cellule commence à se diviser physiquement lors de la cytokinèse, **formant ainsi deux cellules filles identiques.**

TTfields



- Les TTFields agissent principalement pendant deux phases de la mitose :
  - la métaphase, en perturbant la formation du fuseau mitotique
  - la cytocinèse par dislocation diélectrophorétique des constituants intracellulaires entraînant l'apoptose

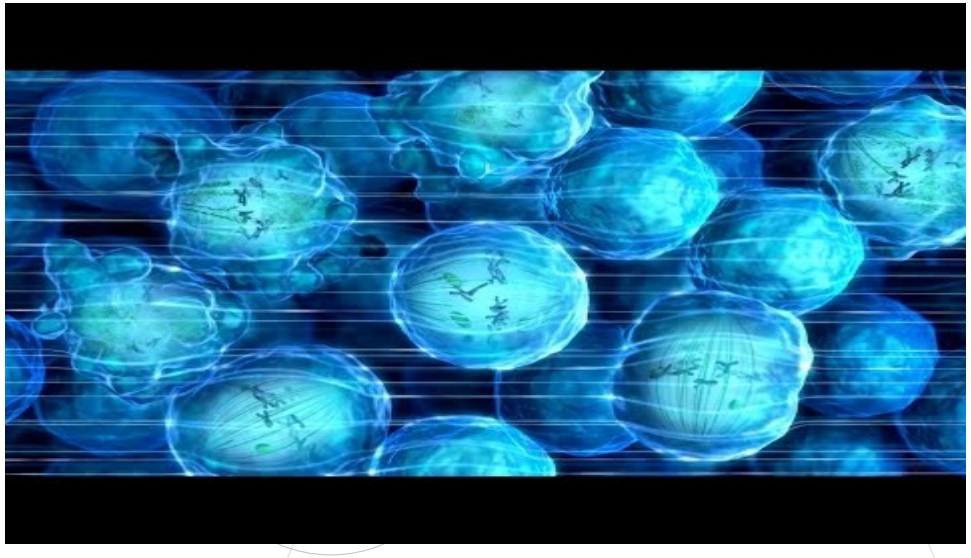
TTfields

- La fréquence est différente selon le type de cellules
  - glioblastome à 200 kHz
  - NSCLC à 150 kHz
  - carcinome mammaire à 120 kHz
  - mélanome à 100 kHz

- L'effet des TTFields est directionnel, c'est-à-dire que les champs TT sont plus efficaces lorsqu'ils sont appliqués dans la direction de l'axe de division de la cellule en division

- Afin d'accroître l'efficacité des champs, deux directions de champ séquentielles peuvent être appliquées aux tumeurs en utilisant deux paires perpendiculaires de réseaux de transducteurs

TTfields



TTfields

Etudes positives	Etudes négatives	Résultats en attente
Glioblastome (FDA approved)	Ovaire	CHC (phase II)
Mésothéliome pleural (FDA approved)*		Pancréas (phase III)
		Métastases cérébrales des cancers bronchiques (phase III)

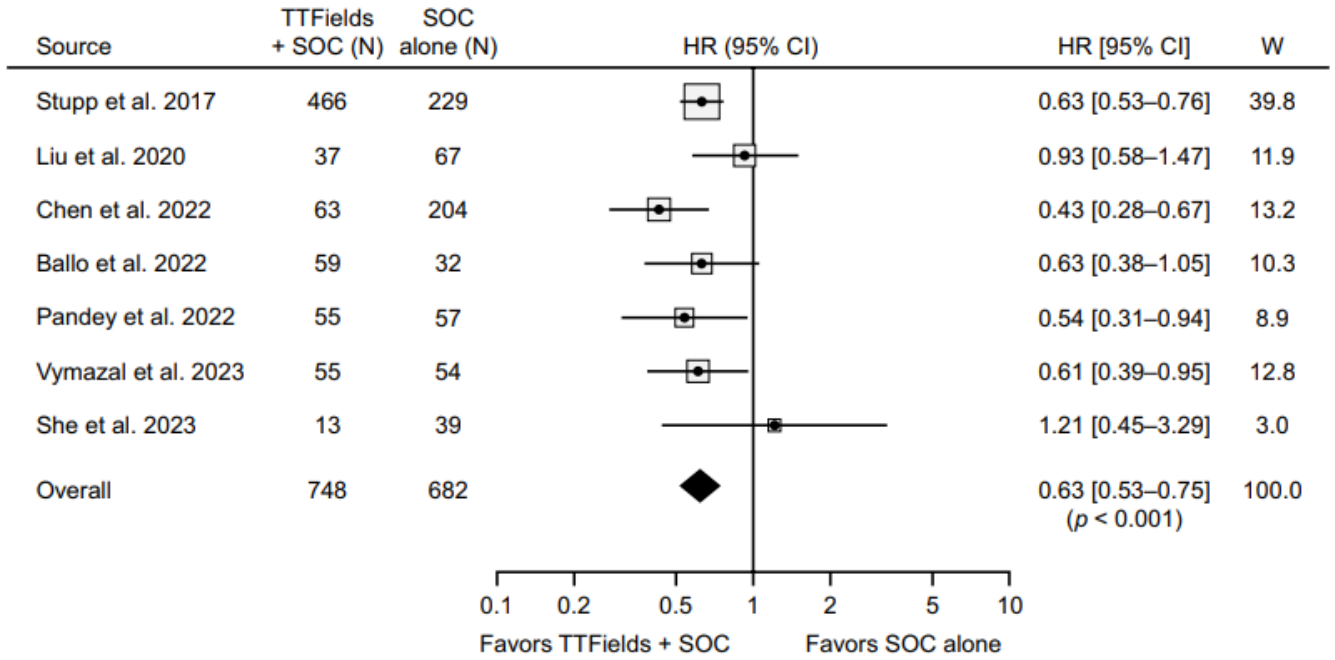
*En association avec la chimiothérapie seule mOS 18,2 mois (phase II)

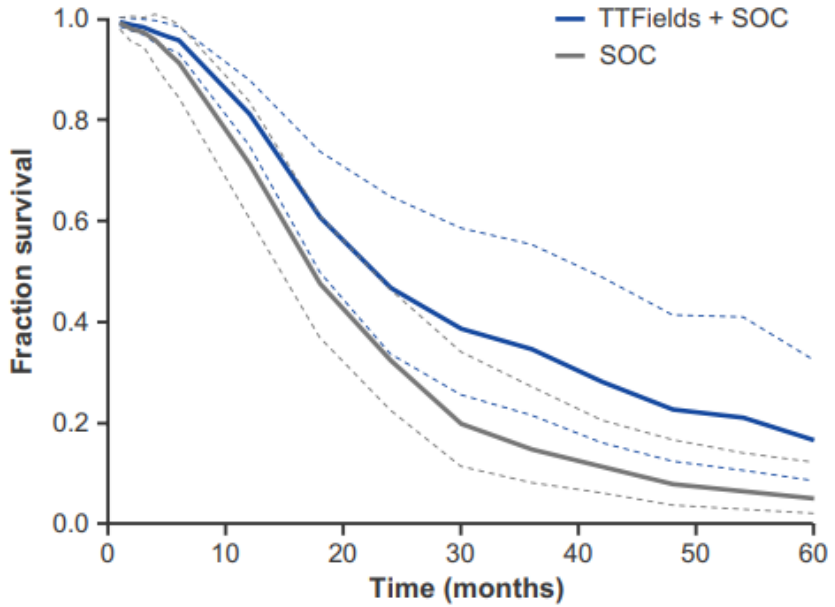
Ballo el al_J Neuro Oncol 2023

Ttfields dans le glioblastome

- Glioblastome (FDA approved)

Méta-analyse GBM en 1ère ligne





Ballo el al_J Neuro Oncol 2023

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Design de l’essai LUNAR

- Phase III randomisée en ouvert

Design de l’essai LUNAR

- Critères d’inclusion

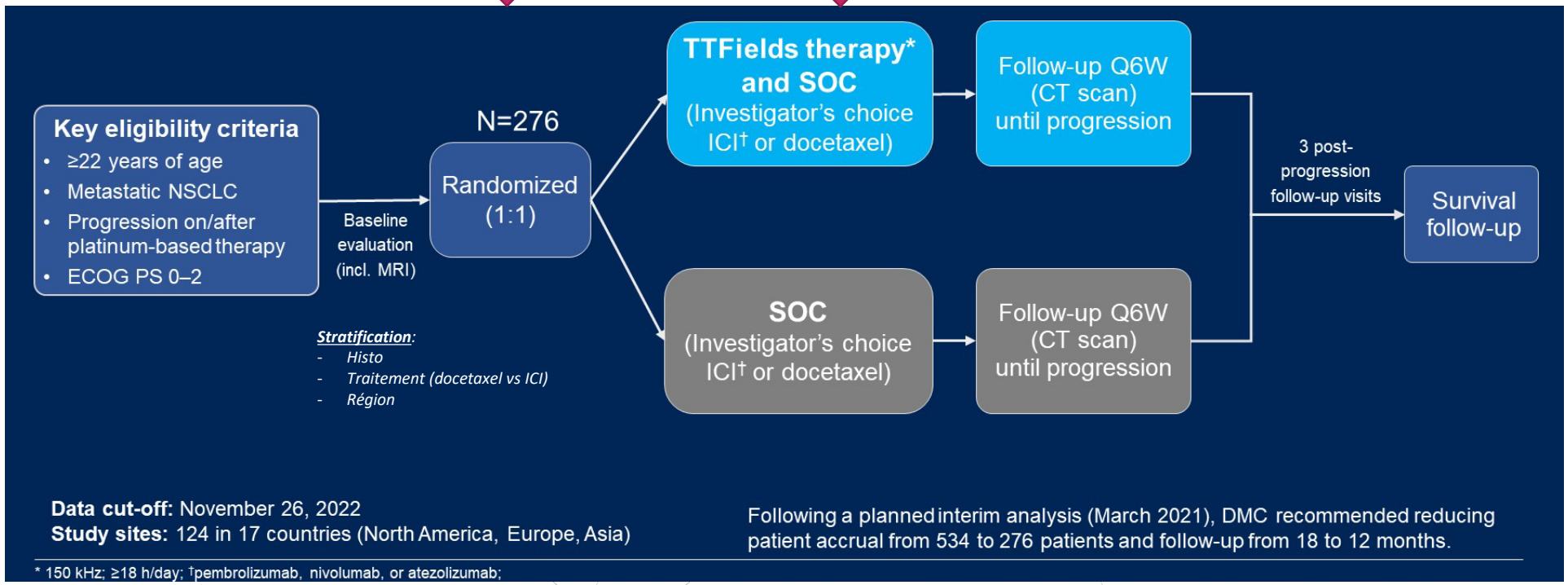
Squ or Nsqu
Biomol indépendant
Pas de limite de lignes ni de traitement antérieurs

Suite à un amendement
Inclusion des BMs stables et traitées

Adapted from Leal el al_ASCO 2023

Design de l'essai LUNAR

- Méthode

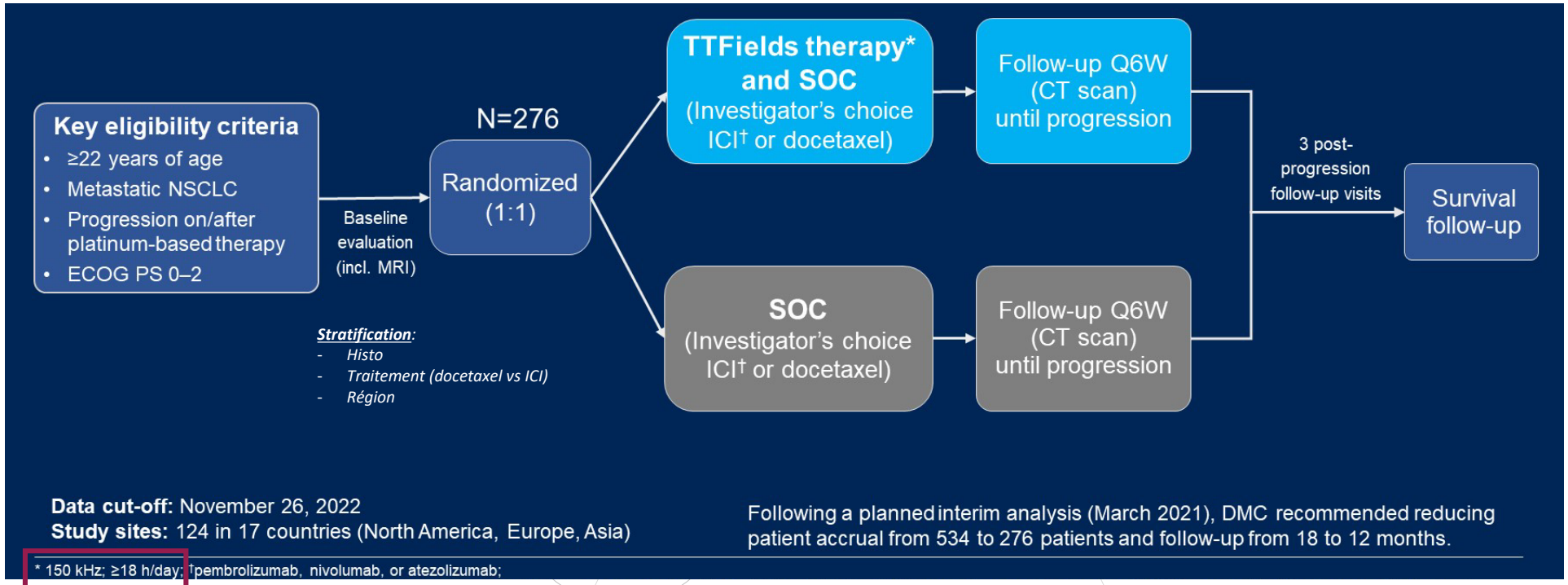


Statut PD-L1 non obligatoire

Adapted from Leal el al_ASCO 2023

Design de l'essai LUNAR

- Méthode

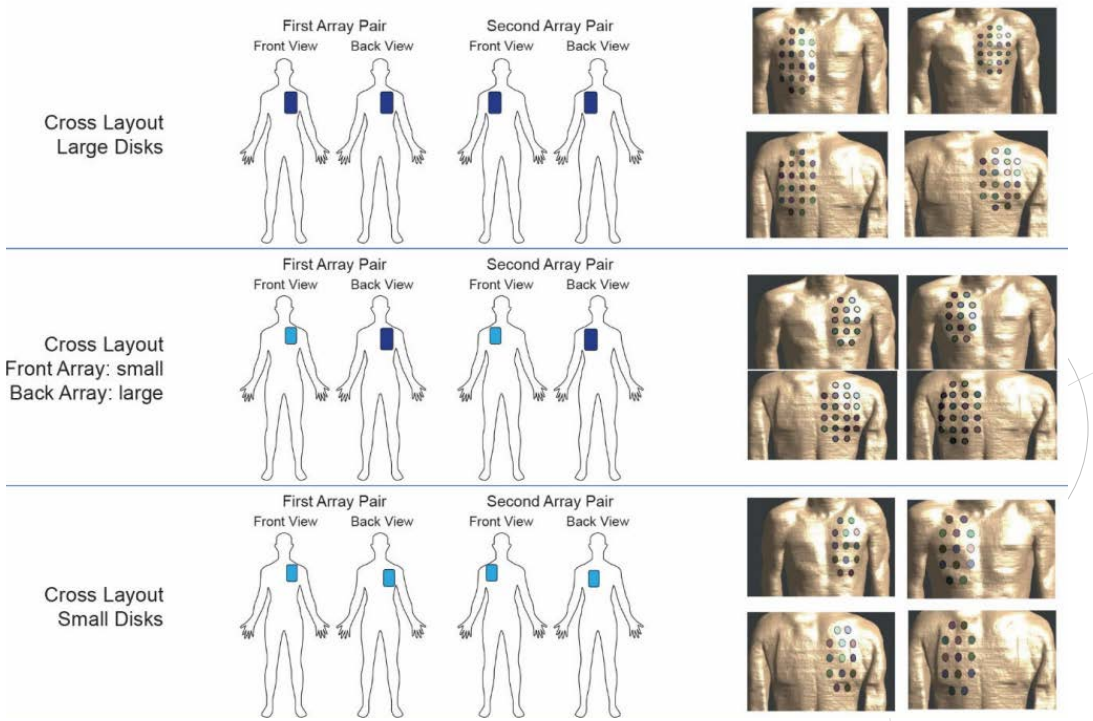


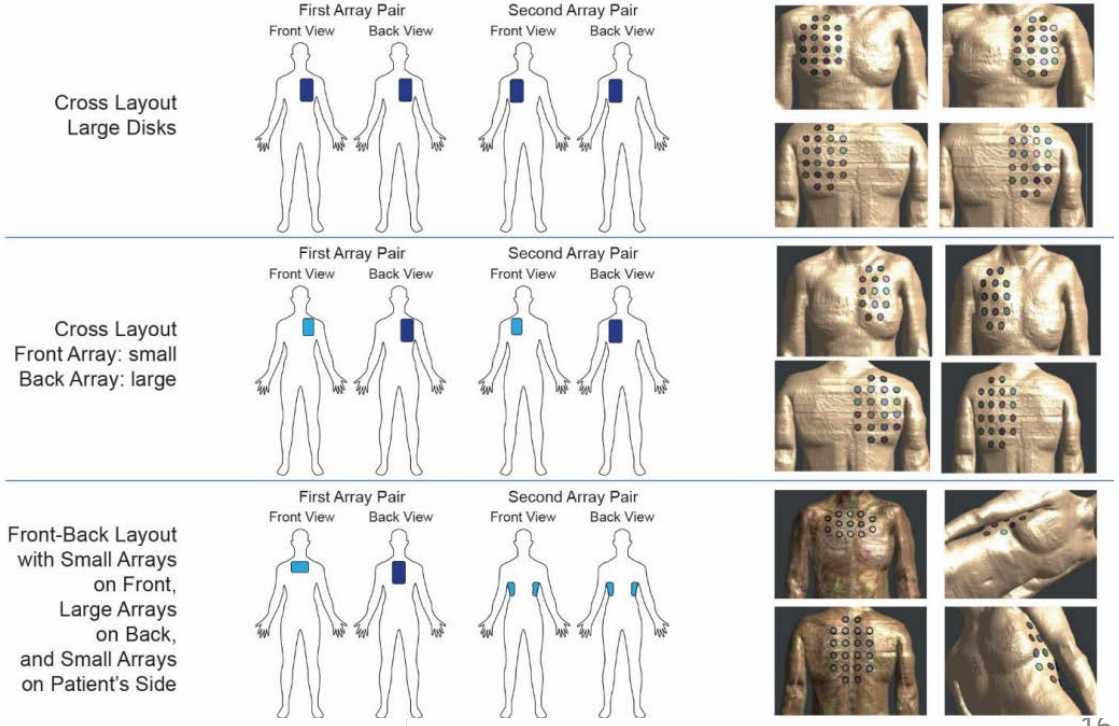
Port du dispositif 18 heures par jour

Adapted from Leal el al_ASCO 2023

Design de l’étude

- Méthode
  - La disposition des plaques étaient déterminée par l'investigateur en fonction du sexe, de la tumeur et de la taille du patient et était modifiée si nécessaire tout au long de la période de traitement.
  - Changement tous les 3-4 jours – 3 semaines d’interruption autorisée

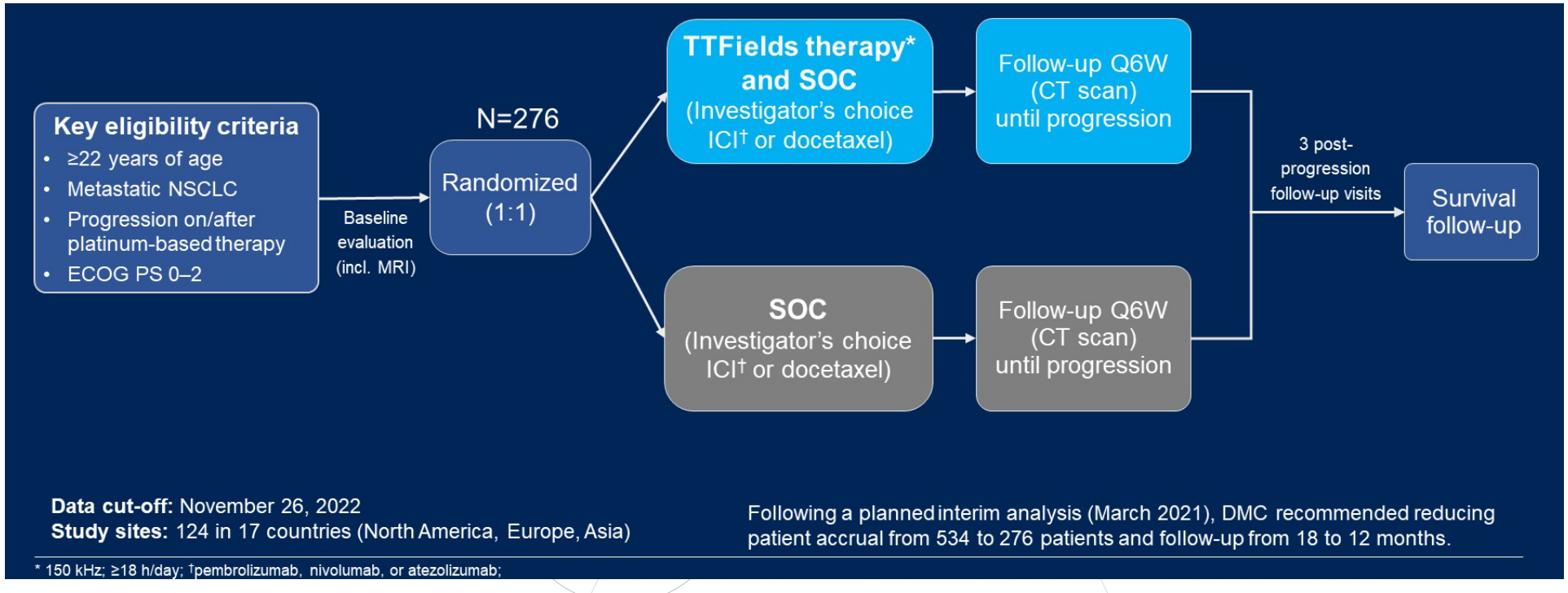




Adapted from Leal el al_ASCO 2023

Design de l'étude

- Méthode



Traitement ultérieurs

Possibilité de poursuivre les TTFields avec la ligne ultérieure au choix de l'investigateur

Adapted from Leal el al_ASCO 2023

Critères de jugement

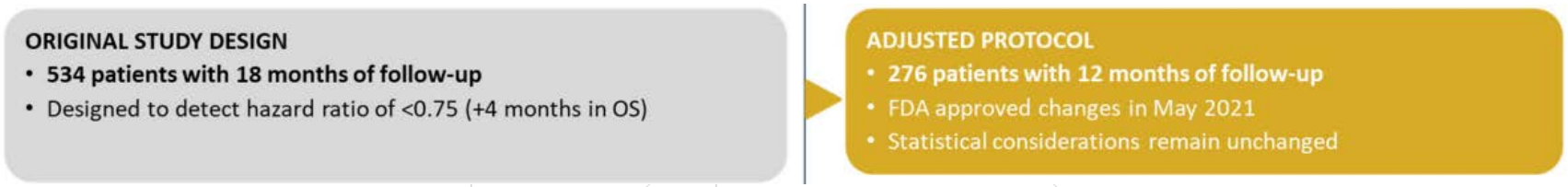
- Critère de jugement principal: survie globale

- Critères de jugement secondaires:
  - Survie globale chez les patients traités par immunothérapie
  - Survie globale chez les patients traités par docetaxel
  - Survie globale en fonction de la durée de port des TTFields (>75% vs ≤75%)
  - PFS
  - ORR
  - PFS/OS selon l'histologie
  - Tolérance

Considérations statistiques

- Design initial:
  - 534 patients nécessaires pour un HR à 0,75 (α 0,05 avec une puissance de 80%)
  - Analyse hiérarchique de la survie globale selon le type de traitement reçu (ICI vs docetaxel)

- A la fin de la période théorique de recrutement, ajustement du protocole lié à un retard au recrutement + moins d'évènements survenus qu'attendus + analyse encourageante



RÉSULTATS

Population

- Flowchart

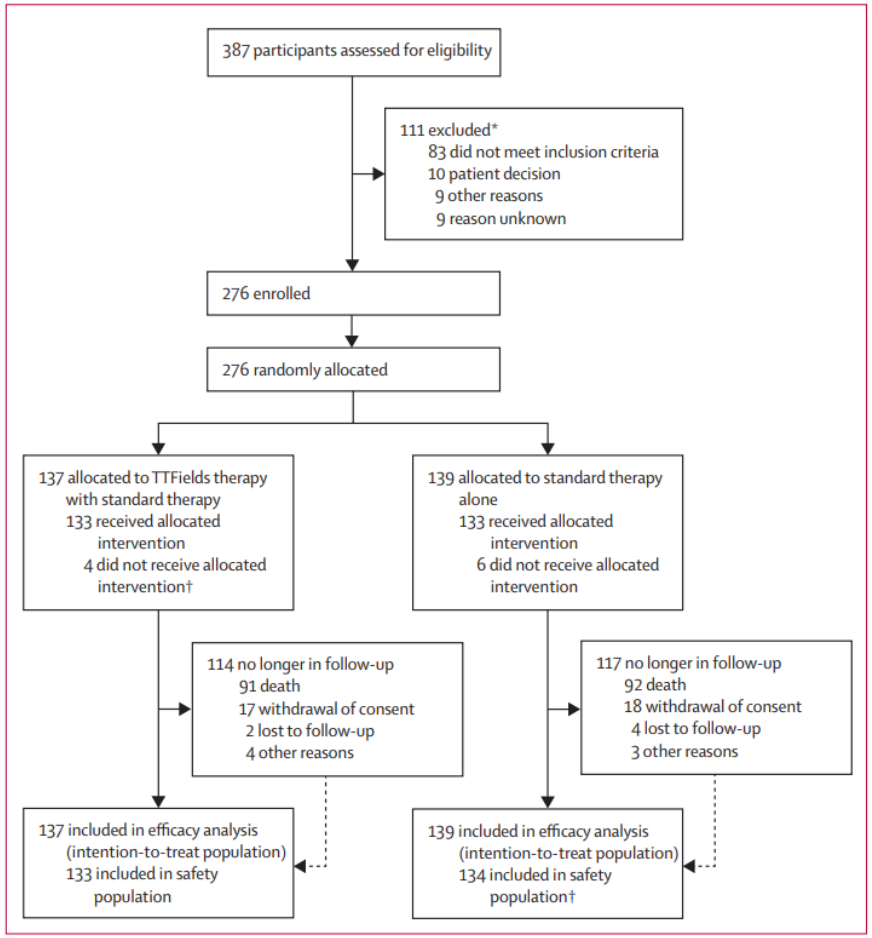


Figure 1: **Trial profile**
TTFields=Tumor Treating Fields. *One patient who failed screening was randomised. †One patient randomly assigned to TTFields therapy with standard therapy instead received standard therapy alone.

Population

64 ans (59-70)

Caucasiens

PS0-1 ++

	TTFields therapy with standard therapy group (n=137)	Standard therapy group (n=139)	TTFields therapy with immune checkpoint inhibitor subgroup (n=66)	Immune checkpoint inhibitor subgroup (n=68)	TTFields therapy with docetaxel subgroup (n=71)	Docetaxel subgroup (n=71)
Age, years	63 (36–85)	65 (22–86)	64 (36–85)	65 (23–86)	63 (43–81)	65 (22–81)
Sex						
Female	46 (34%)	52 (37%)	22 (33%)	23 (34%)	24 (34%)	29 (41%)
Male	91 (66%)	87 (63%)	44 (67%)	45 (66%)	47 (66%)	42 (59%)
Race						
American Indian or Alaska Native	0	2 (1%)	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Asian	16 (12%)	12 (9%)	7 (11%)	5 (7%)	9 (13%)	7 (10%)
Black or African American	3 (2%)	3 (2%)	1 (2%)	2 (3%)	2 (3%)	1 (1%)
Pacific Islander	1 (1%)	0	1 (2%)	0	0	0
White	111 (81%)	111 (80%)	54 (82%)	53 (78%)	57 (80%)	58 (82%)
Other or missing	6 (4%)	11 (8%)	3 (5%)	7 (10%)	3 (4%)	4 (6%)
Region						
North America	41 (30%)	43 (31%)	14 (21%)	17 (25%)	27 (38%)	26 (37%)
Western Europe and Israel	42 (31%)	41 (29%)	25 (38%)	24 (35%)	17 (24%)	17 (24%)
Eastern Europe	41 (30%)	43 (31%)	21 (32%)	22 (32%)	20 (28%)	21 (30%)
East Asia	13 (9%)	12 (9%)	6 (9%)	5 (7%)	7 (10%)	7 (10%)
ECOG performance status						
0	38 (28%)*	40 (29%)	20 (30%)*	22 (32%)	18 (25%)	18 (25%)
1	93 (68%)*	95 (68%)	44 (67%)*	46 (68%)	49 (69%)	49 (69%)
2	6 (4%)	4 (3%)	2 (3%)	0	4 (6%)	4 (6%)
Smoking history						
Never smoked	20 (15%)	23 (17%)	10 (15%)	12 (18%)	10 (14%)	11 (15%)
Current smoker	35 (26%)	29 (21%)	19 (29%)	17 (25%)	16 (23%)	12 (17%)
Former smoker	81 (59%)	87 (63%)	37 (56%)	39 (57%)	44 (62%)	48 (68%)
Unknown	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0
Months since initial diagnosis	10·3 (2·7–127·2)	9·9 (2·5–164·6)	10·1 (2·8–98·4)	8·5 (2·7–164·6)	10·4 (2·7–127·2)	11·1 (2·5–68·9)
Previous therapy	137 (100%)	139 (100%)	66 (100%)	68 (100%)	71 (100%)	71 (100%)
Best response to previous therapy						
Complete response	8 (6%)	5 (4%)	4 (6%)	3 (4%)	4 (6%)	2 (3%)
Partial response	32 (23%)	36 (26%)	19 (29%)	13 (19%)	13 (18%)	23 (32%)
Stable disease	47 (34%)	44 (32%)	25 (38%)	21 (31%)	22 (31%)	23 (32%)
Progressive disease	29 (21%)	36 (26%)	10 (15%)	20 (29%)	19 (27%)	16 (23%)
Unknown	21 (15%)	17 (12%)	8 (12%)	10 (15%)	13 (18%)	7 (10%)
Missing	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Previous lines of systemic therapy						
One	119 (87%)	121 (87%)	64 (97%)	63 (93%)	55 (77%)	58 (82%)
Two	9 (7%)	10 (7%)	2 (3%)	3 (4%)	7 (10%)	7 (10%)
Three or more	6 (4%)	2 (1%)	0	0	6 (8%)	2 (3%)
Missing	3 (2%)	6 (4%)	0	2 (3%)	3 (4%)	4 (6%)

(Table 1 continues on next page)

	TTFields therapy with standard therapy group (n=137)	Standard therapy group (n=139)	TTFields therapy with immune checkpoint inhibitor subgroup (n=66)	Immune checkpoint inhibitor subgroup (n=68)	TTFields therapy with docetaxel subgroup (n=71)	Docetaxel subgroup (n=71)
(Continued from previous page)						
Previous immune checkpoint inhibitor						
Yes	43 (31%)	44 (32%)	1 (2%)	2 (3%)	42 (59%)	42 (59%)
No	94 (69%)	95 (68%)	65 (98%)	66 (97%)	29 (41%)	29 (41%)
Histological type						
Non-squamous	79 (58%)	77 (55%)	37 (56%)	37 (54%)	42 (59%)	40 (56%)
Squamous	58 (42%)	62 (45%)	29 (44%)	31 (46%)	29 (41%)	31 (44%)
PD-L1 tumour proportion score						
<1%	23 (17%)	23 (17%)	12 (18%)	16 (24%)	11 (15%)	7 (10%)
1–49%	37 (27%)	40 (29%)	17 (26%)	18 (26%)	20 (28%)	22 (31%)
≥50%	10 (7%)	18 (13%)	5 (8%)	8 (12%)	5 (7%)	10 (14%)
Unknown	67 (49%)	58 (42%)	32 (48%)	26 (38%)	35 (49%)	32 (45%)
Liver metastasis	21 (15%)	22 (16%)	9 (14%)	8 (12%)	12 (17%)	14 (20%)‡
Brain metastasis†	0	2 (1%)	0	0	0	2 (3%)‡

Data are median (range) or n (%). Standard therapy refers to an immune checkpoint inhibitor or docetaxel. TTFields=Tumor Treating Fields. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. NSCLC=non-small-cell lung cancer. *Baseline performance status was unavailable for two patients, who were instead assessed at the first follow-up visit. †Patients with brain metastases were excluded under the original study design, which was later amended to allow enrolment of patients with stable brain metastases. ‡One patient had both liver and brain metastasis.

Table 1: **Baseline characteristics of the intention-to-treat population**

TTFields treatment exposure

TTFields Exposure		TTFields + ICI (n=67)	TTFields + DTX (n=66)
Patients with device usage data	n	67	65
TTFields therapy duration (weeks)	Median (Range)	14.6 (0.3–201)	12.7 (0.1–163)
	Mean	31.8	17.3
Device usage first 3 months (% of day)	Median (IQR)	56% (37–70%)	57% (36–76%)
Patients with >75% average daily usage	n (%)	13 (19%)	17 (26%)

- Median (range) follow-up at data cut-off: 10.0 (0.03–61.6) months
- Median (range) SOC exposure
  - TTFields + SOC: 14.6 (0.1–215) weeks
  - SOC alone: 10.3 (0.1–172) weeks
- Mean TTFields therapy duration was ~2-fold greater in the ICI vs docetaxel subgroup

- Poursuite post progression chez 32% des patients mais de courte durée (34 jours dans le bras immuno et 18 jours dans le bras docetaxel)

Résultats: survie globale

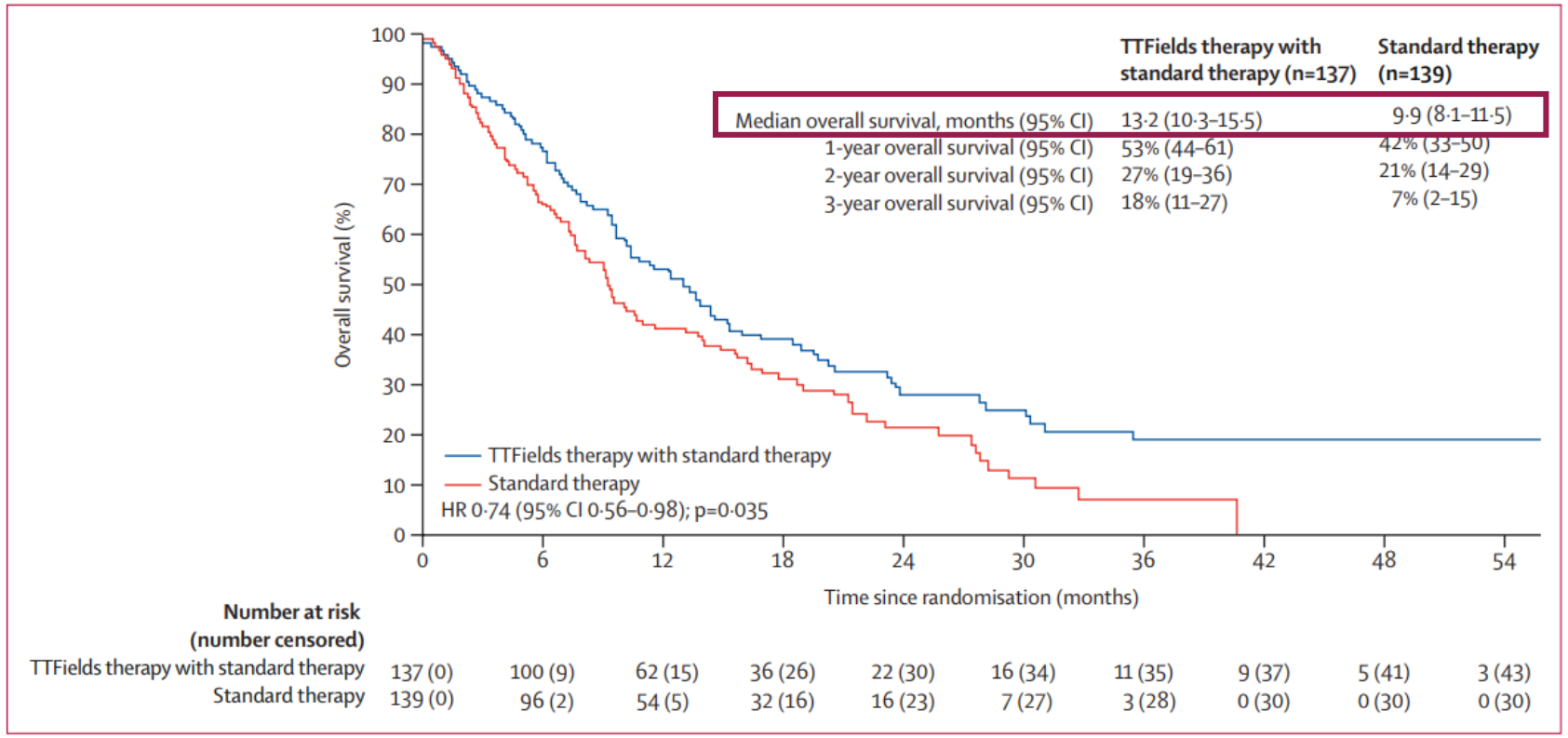
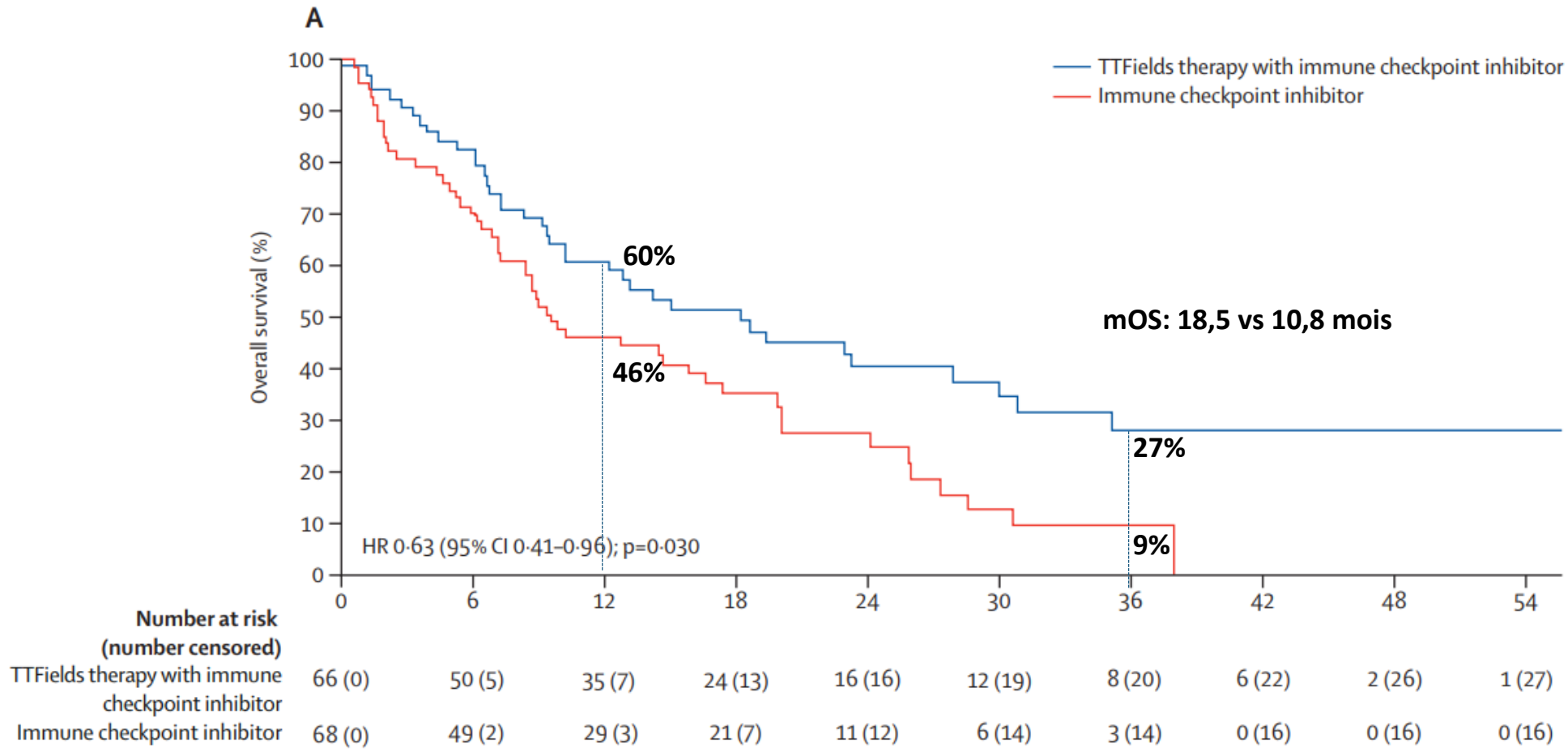


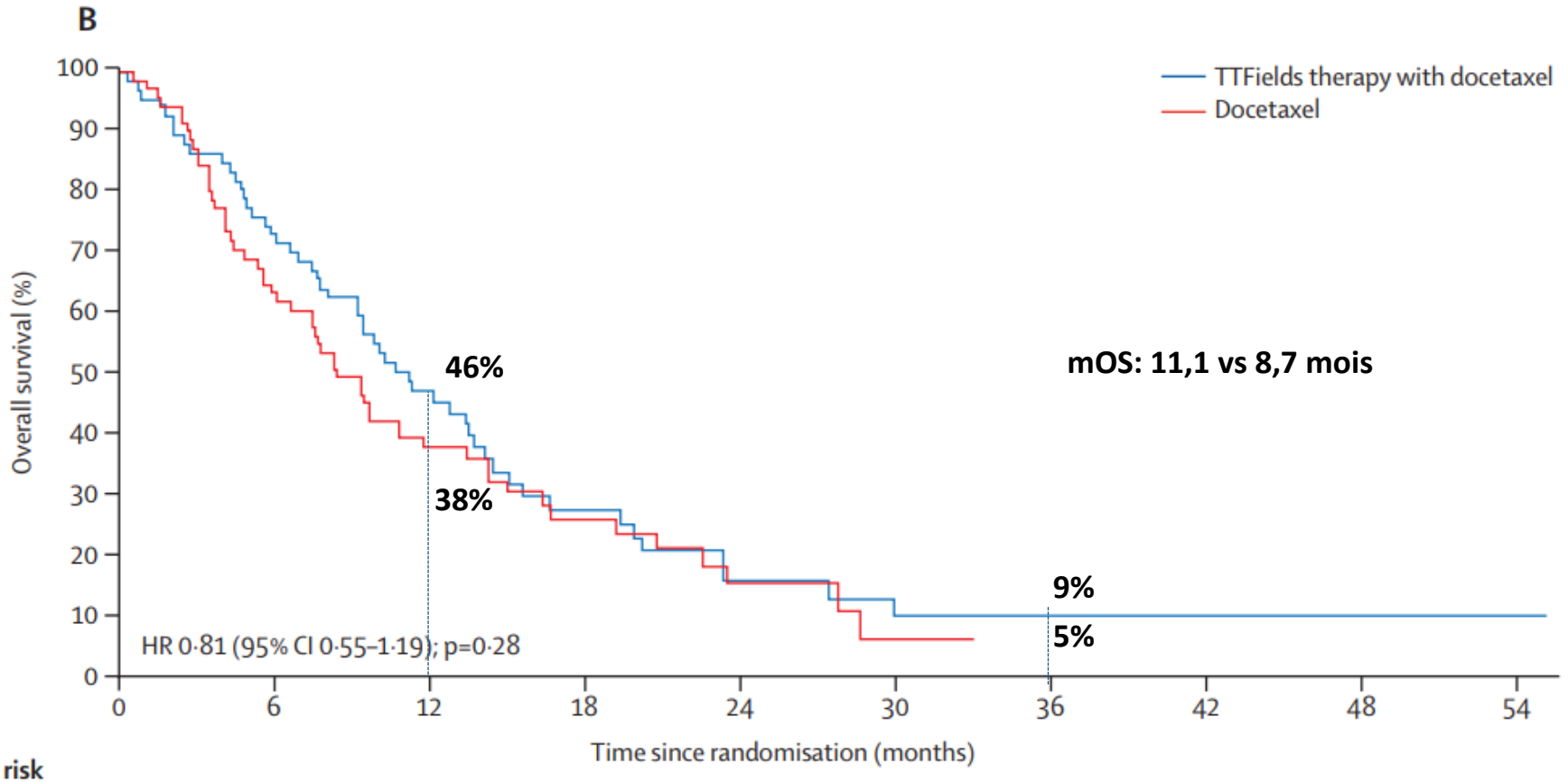
Figure 2: **Overall survival in the intention-to-treat population**

30% ont reçu un traitement au-delà

Résultats: survie globale en analyse en sous-groupe ICI



Résultats: survie globale en analyse en sous-groupe DOCETAXEL

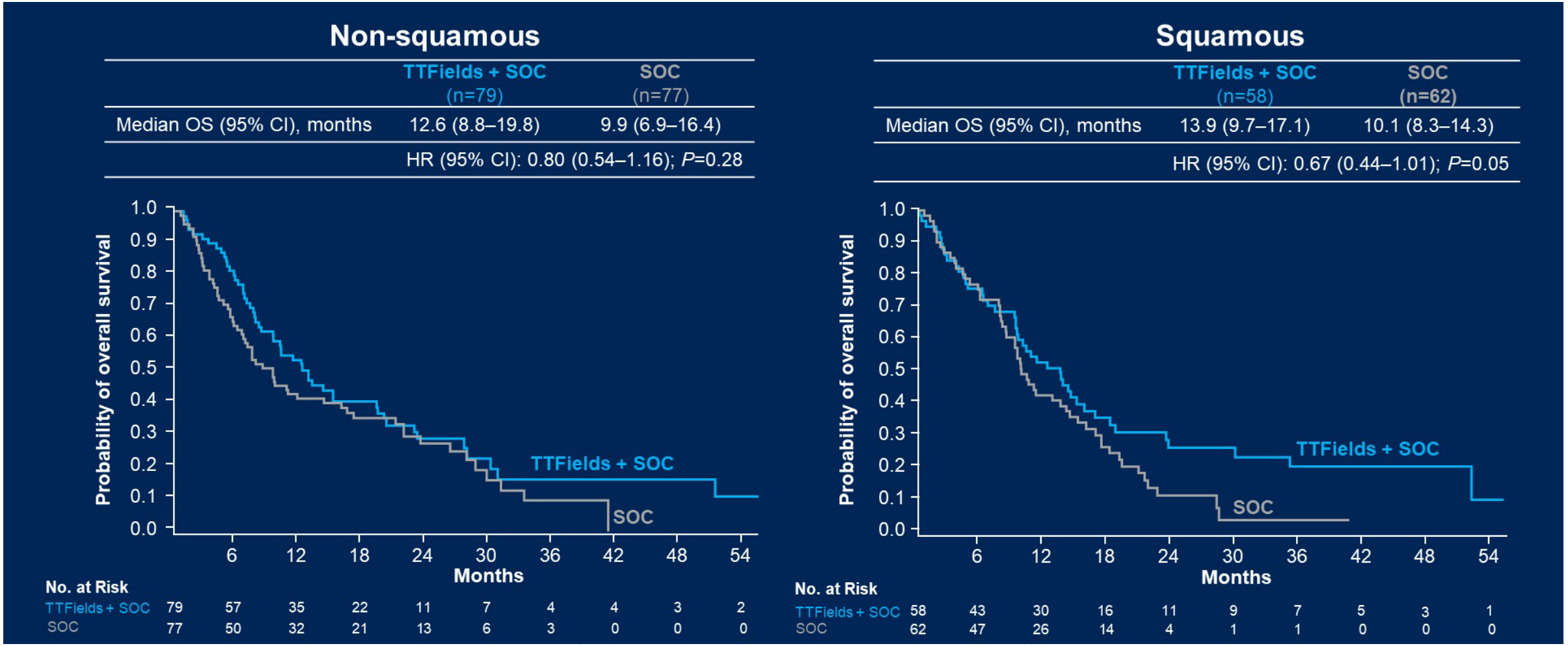


mOS: 11,1 vs 8,7 mois

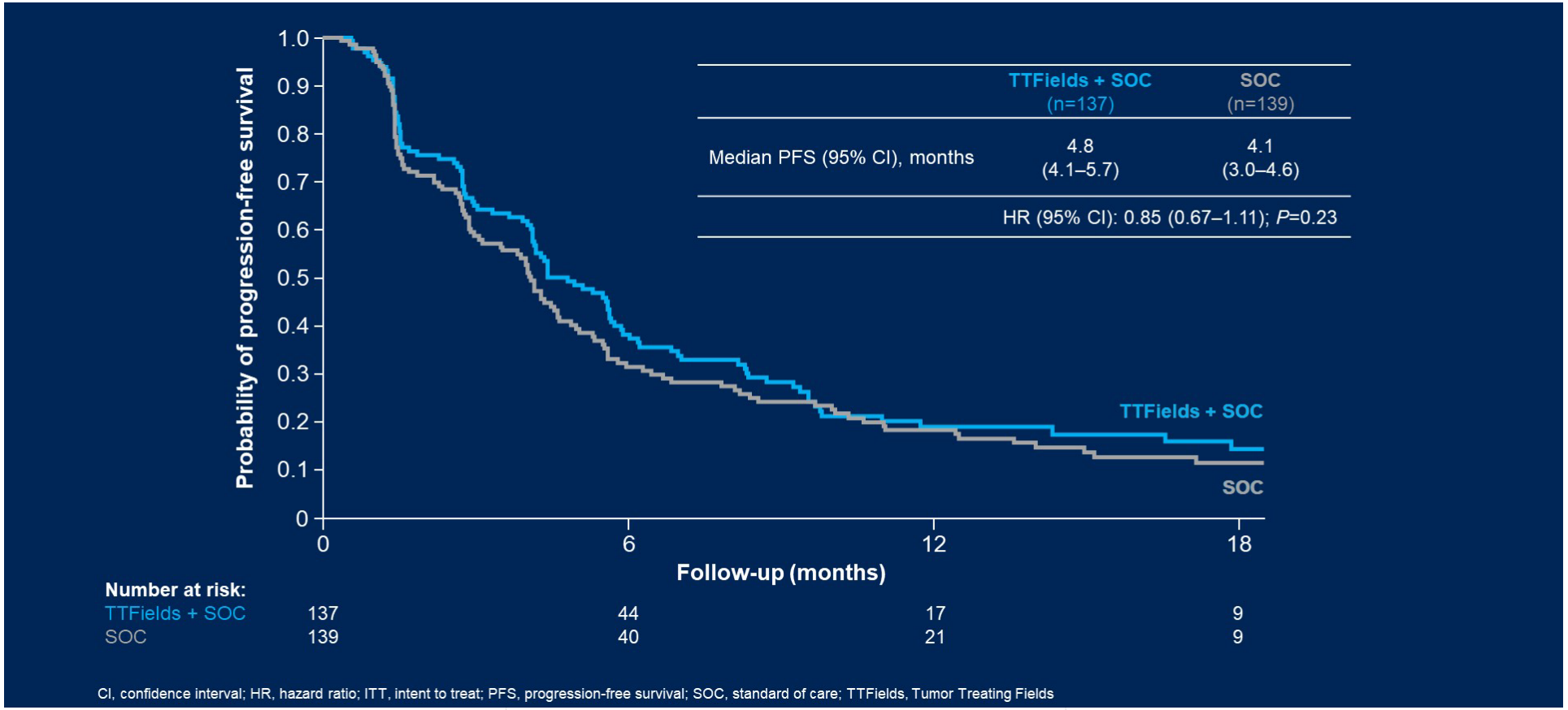
Résultats: analyse multivariée

Parameter	Parameter value	HR	95% lower CI	95% upper CI	Two-sided p-value
Study arm	TTFields therapy with standard therapy vs standard therapy	0·73	0·55	0·97	0·03
Standard treatment	ICI vs docetaxel	0·64	0·48	0·85	0·002
Histology	Non-squamous vs squamous	0·89	0·66	1·20	0·45
Region	East Asia vs ROW	0·69	0·35	1·34	0·27
Age	Years	1·00	0·98	1·01	0·64
Sex	Male vs female	0·83	0·61	1·13	0·25
ECOG PS	0 vs 1	1·04	0·75	1·44	0·80
PD-L1	≥1% vs <1%	0·80	0·55	1·16	0·23
Smoking history	No vs yes	0·76	0·49	1·16	0·20

Résultats: OS selon l’histologie



Résultats: PFS



CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent to treat; PFS, progression-free survival; SOC, standard of care; TTFields, Tumor Treating Fields

Tolérance

	TTFields + SOC (n=133)		SOC (n=134)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any TEAE	97%	59%	91%	56%
Serious AE	53%		38%	
TEAE leading to discontinuation	36%		20%	
TEAE leading to death	10%		8%	
Most frequent TEAEs				
Dermatitis	43%	2%	2%	0%
Fatigue	28%	4%	37%	8%
Musculoskeletal pain	36%	3%	27%	4%
Anemia	23%	8%	22%	8%
Dyspnea	20%	7%	25%	3%
Diarrhea	19%	2%	19%	0%
Cough	18%	0%	19%	1%
Nausea	19%	0%	16%	1%
Leukopenia	17%	14%	18%	14%
Pneumonia	15%	11%	17%	11%
Respiratory tract infection	15%	3%	16%	0%
Localized edema	15%	1%	16%	2%
Alopecia	10%	0%	17%	1%

SAE reliés au traitement standard: 19% vs 15%

SAE reliés aux TTFields: 3%

Diminution de doses de traitement standard de 12% et 14% respectivement

Tolérance

- Tolérance cutanée

Grade 1 Asymptomatic or mild symptoms AND 1. No intervention required OR only topical treatment intervention indicated 2. Treatment interruption of <3 days may be required
Grade 2 Moderate symptoms AND Systemic therapy required OR event requiring interruption of TTFields for >3 days
Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life threatening AND hospitalisation OR prolongation of existing hospitalisation indicated
Grade 4 Life threatening consequences AND urgent intervention indicated

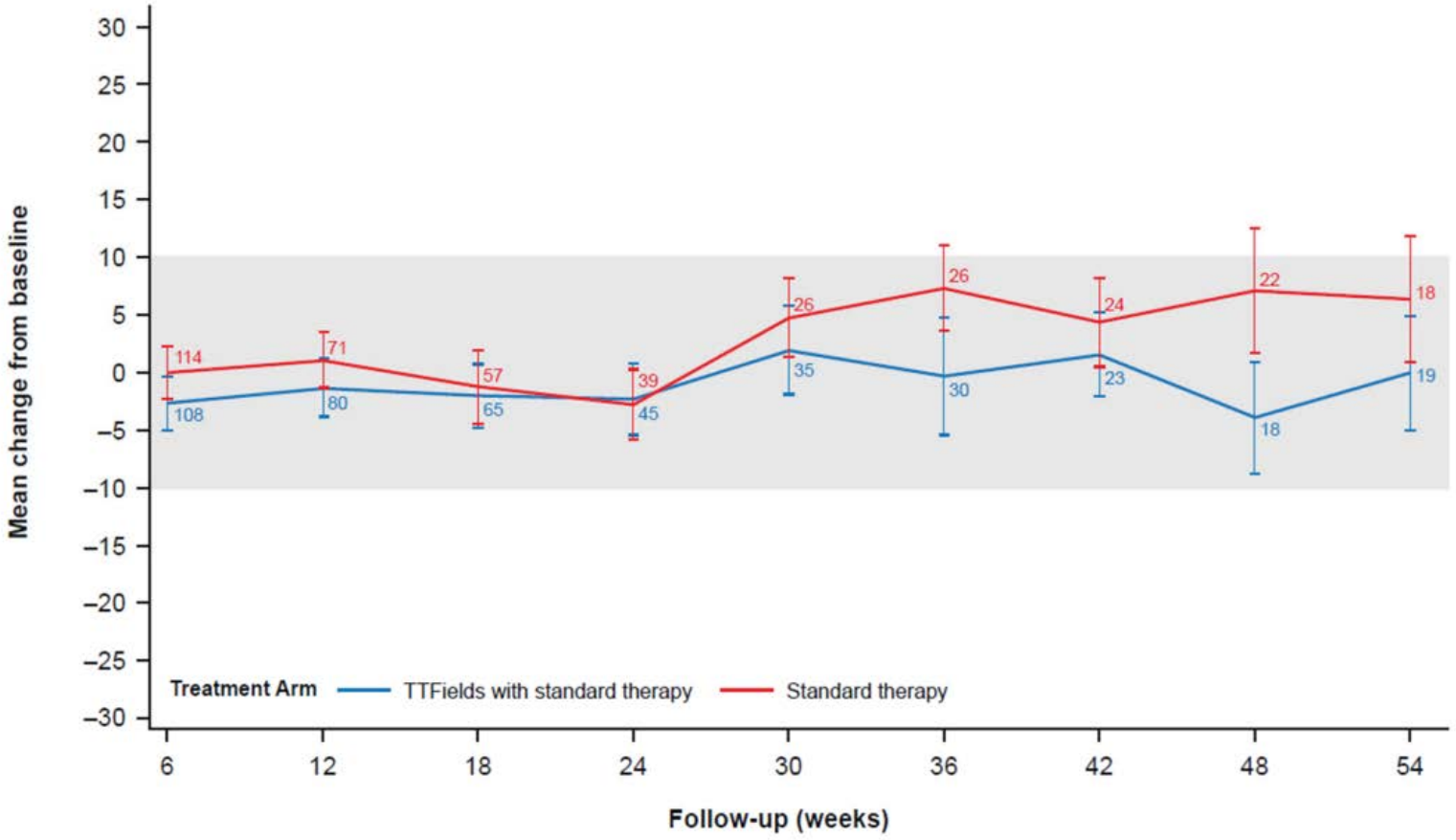
Tolérance

- Tolérance cutanée

	TTFields therapy with an immune checkpoint inhibitor subgroup (n=67)				Immune checkpoint inhibitor subgroup (n=66)				TTFields therapy with docetaxel subgroup (n=66)				Docetaxel subgroup (n=68)			
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
(Continued from previous page)																
Atelectasis	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1%)	2 (3%)	0	0
Bronchial obstruction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders																
Dermatitis	31 (46%)	1 (1%)	0	0	1 (2%)	0	0	0	23 (35%)	2 (3%)	0	0	2 (3%)	0	0	0
Alopecia	0	0	0	0	1 (2%)	0	0	0	13 (20%)	0	0	0	21 (31%)	1 (1%)	0	0
Pruritus	11 (16%)	0	0	0	7 (11%)	0	0	0	10 (15%)	1 (2%)	0	0	0	0	0	0
Rash	9 (13%)	1 (1%)	0	0	1 (2%)	0	0	0	7 (11%)	0	0	0	2 (3%)	0	0	0
Skin ulcer	8 (12%)	0	0	0	1 (2%)	0	0	0	7 (11%)	1 (2%)	0	0	3 (4%)	0	0	0
Rash maculo-papular	3 (4%)	0	0	0	4 (6%)	0	0	0	7 (11%)	1 (2%)	0	0	3 (4%)	0	0	0

Qualité de vie

- EORTC QLQ-C30 Global Health Status score



DISCUSSION

Bénéfice en sous-groupe

- Tendance en analyses en sous-groupes bénéfice ++ IO mais effectif global réduit par IDMC + sous-groupe
- Peu d’info sur PDL1
- Donc difficile de conclure sur la population générale

Bénéfice en sous-groupe

Près de 50% de statut PD-L1 inconnu

Pas de statut mutationnel

Docetaxel

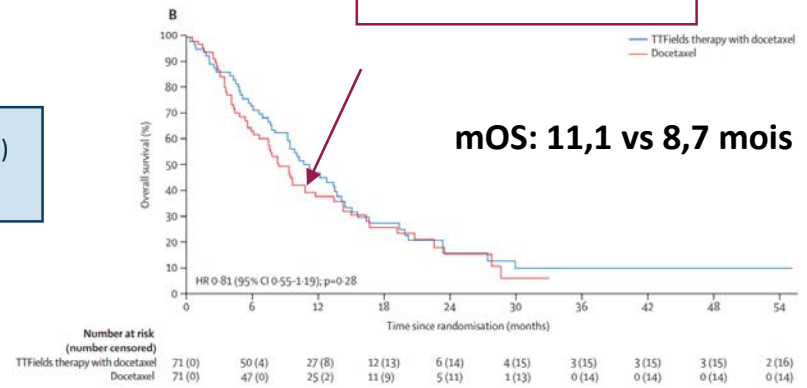
- Chimio à base de platine
- Chimio IO

→ Docetaxel (2x PR d'emblée en 1L)

→ Docetaxel + TTFields

→ Traitement (Gemcitabine) 1/3

Surperformance du bras contrôle?

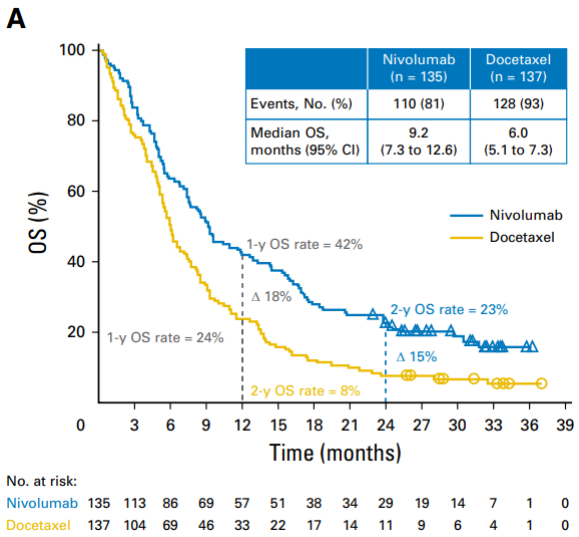


mOS: 11,1 vs 8,7 mois

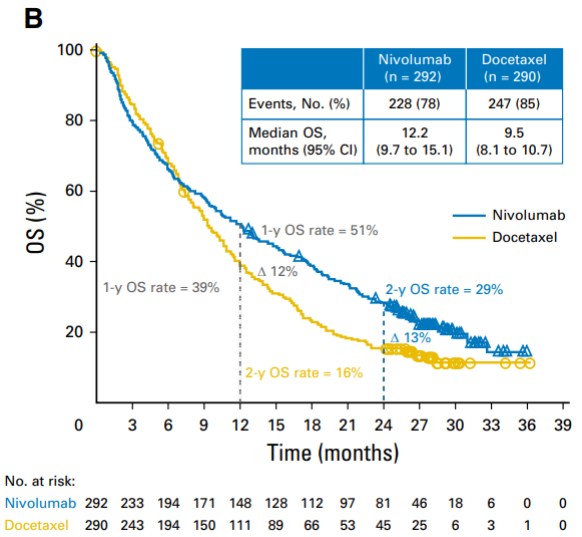
Bénéfice en sous-groupe

Près de 50% de statut PD-L1 inconnu

Pas de statut mutationnel



	Nivolumab (n = 135)	Docetaxel (n = 137)
Events, No. (%)	110 (81)	128 (93)
Median OS, months (95% CI)	9.2 (7.3 to 12.6)	6.0 (5.1 to 7.3)



	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
Events, No. (%)	228 (78)	247 (85)
Median OS, months (95% CI)	12.2 (9.7 to 15.1)	9.5 (8.1 to 10.7)

Bras Docetaxel
mOS entre 6 et 9,5 mois

Docetaxel

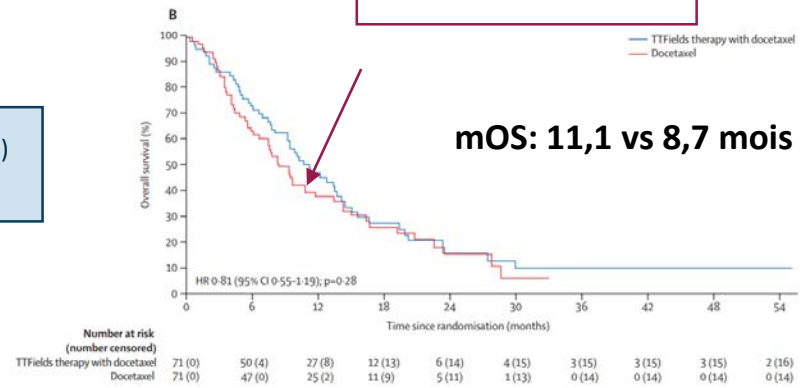
- Chimio à base de platine
- Chimio IO

→ Docetaxel (2x PR d'emblée en 1L)

→ Docetaxel + TTFields

→ Traitement (Gemcitabine) 1/3

Surperformance du bras contrôle?



mOS: 11,1 vs 8,7 mois

Horn el al_J Clin Oncol 2017

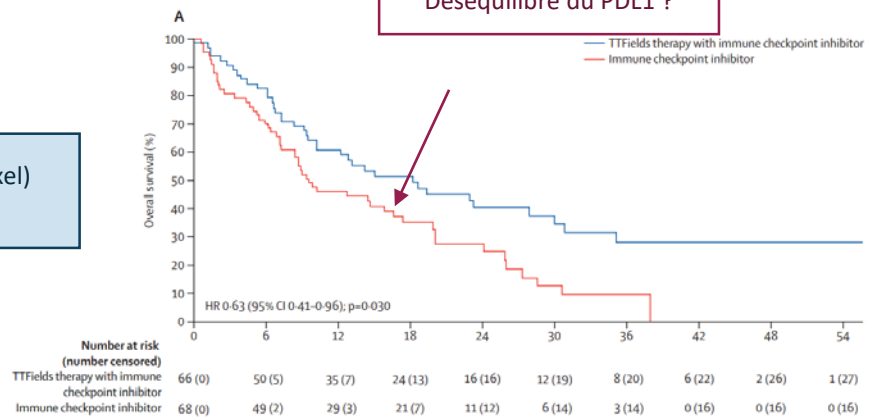
Bénéfice en sous-groupe

Près de 50% de statut PD-L1 inconnu

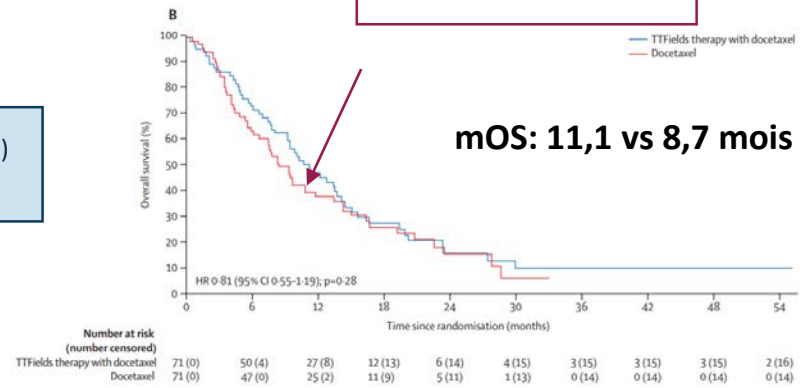
Pas de statut mutationnel

	1L	2L	3L
Immunothérapie	Chimio à base de platine	IO 2x PD d'emblée en 1L IO + TTFields	Traitement (Docetaxel) 1/3
Docetaxel	Chimio à base de platine Chimio IO	Docetaxel 2x PR d'emblée en 1L Docetaxel + TTFields	Traitement (Gemcitabine) 1/3

Population de moins bon pronostic (R à la CT)
Déséquilibre du PDL1 ?



Surperformance du bras contrôle?



mOS: 11,1 vs 8,7 mois

Bénéfice en sous-groupe

Près de 50% de statut PD-L1 inconnu

Pas de statut mutationnel

Immunothérapie

1L | **2L** | **3L**

Chimio à base de platine

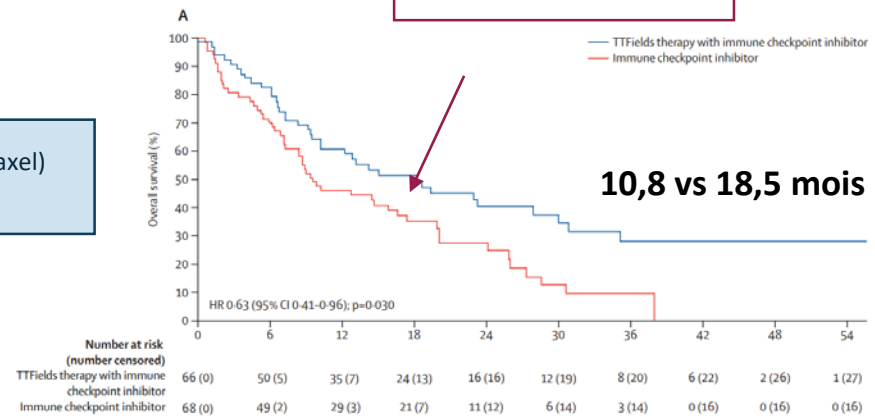
IO

2x PD d'emblée en 1L

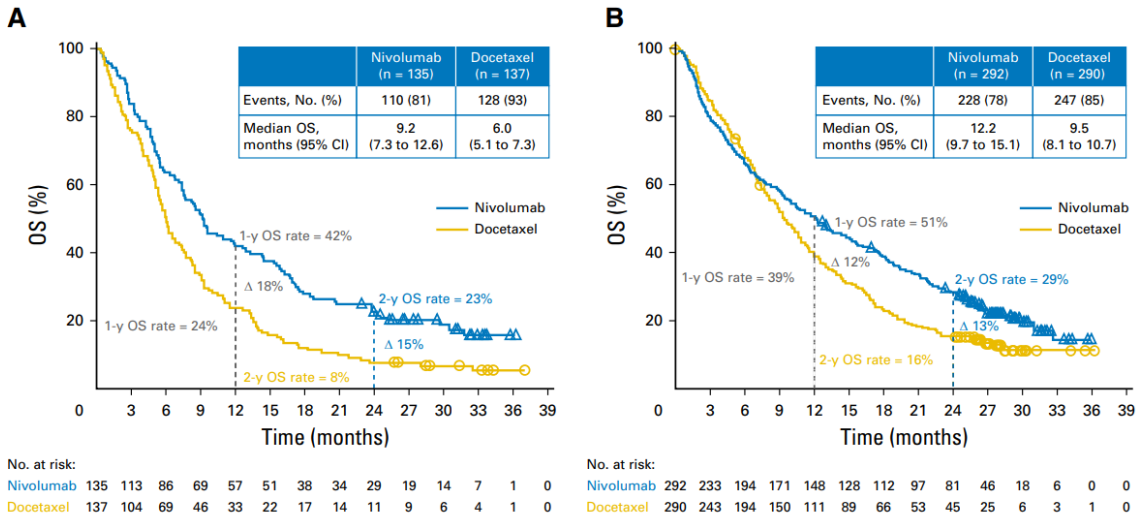
IO + TTFields

Traitement (Docetaxel) 1/3

Population de moins bon pronostic (R à la CT)
Déséquilibre du PDL1 ?



10,8 vs 18,5 mois



Bras Nivo
mOS entre 9 et 12 mois

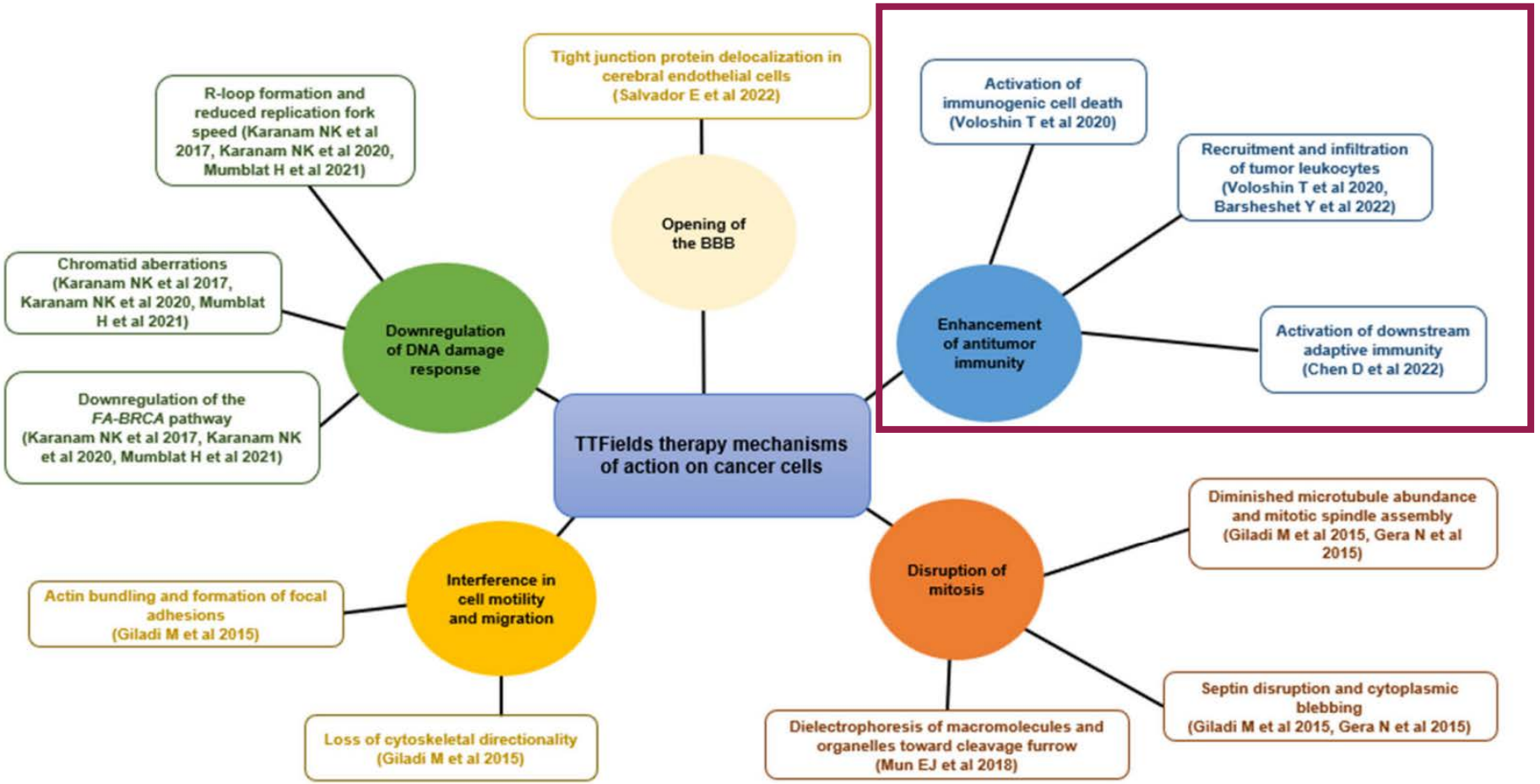
Horn el al_J Clin Oncol 2017

Rationnel biologique en faveur de l’immunothérapie

- Intérêt d’un traitement local sur une maladie diffuse?
- Efficacité sur la tumeur primitive versus l’atteinte à distance (analyse en cours)
- Effet «abscopal»?

TTFields: impact sur le système immunitaire

- « Effet abscopal »

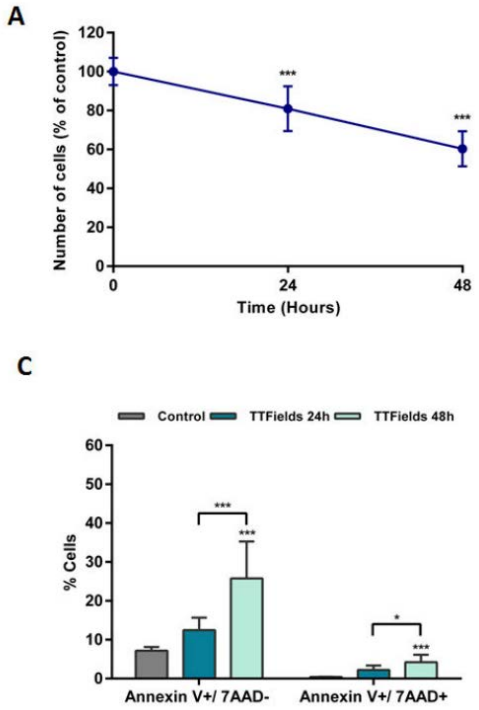


Vergote el al_Cancers 2023

TTFields: impact sur le système immunitaire

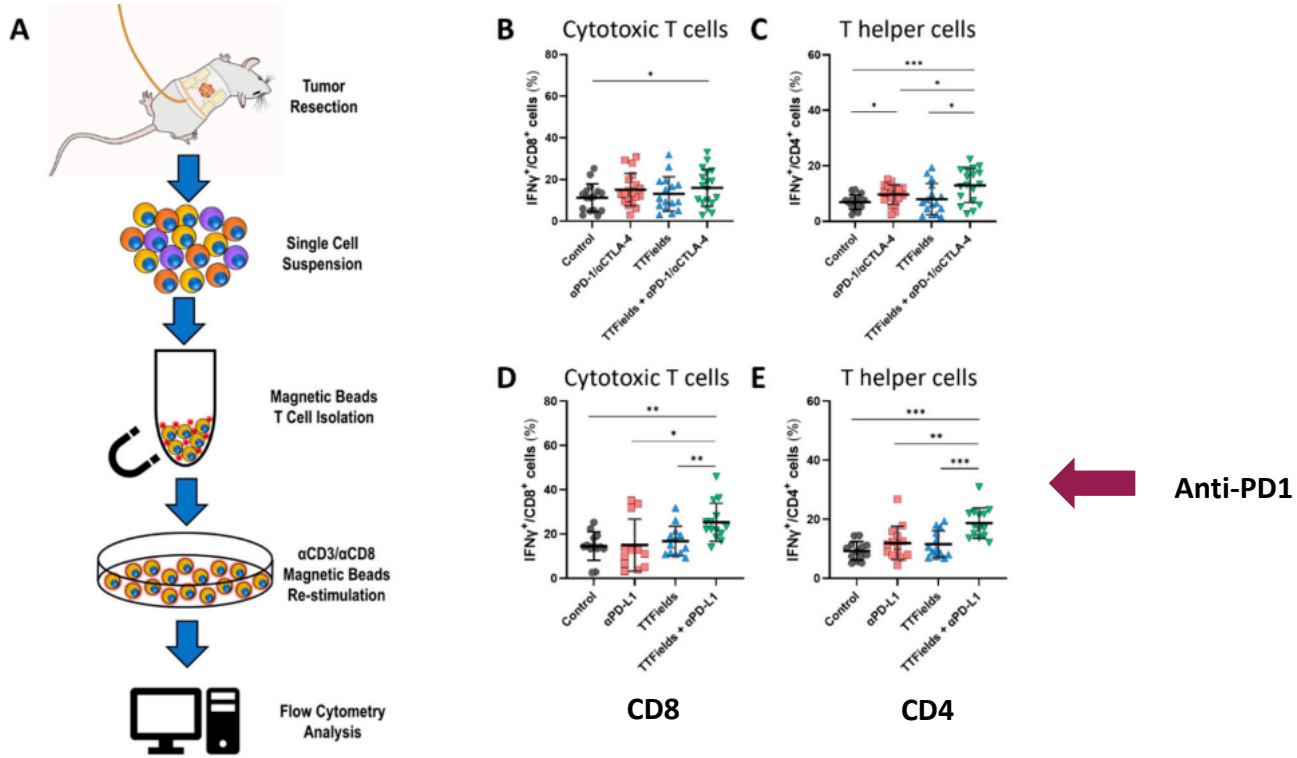
- Rationnel pour la combinaison avec l'immunothérapie

***In vitro* modèle cellulaire LLC-1**



Marqueurs de l'apoptose précoce et tardive

***In vivo* modèle cellulaire LLC-1 chez la souris**

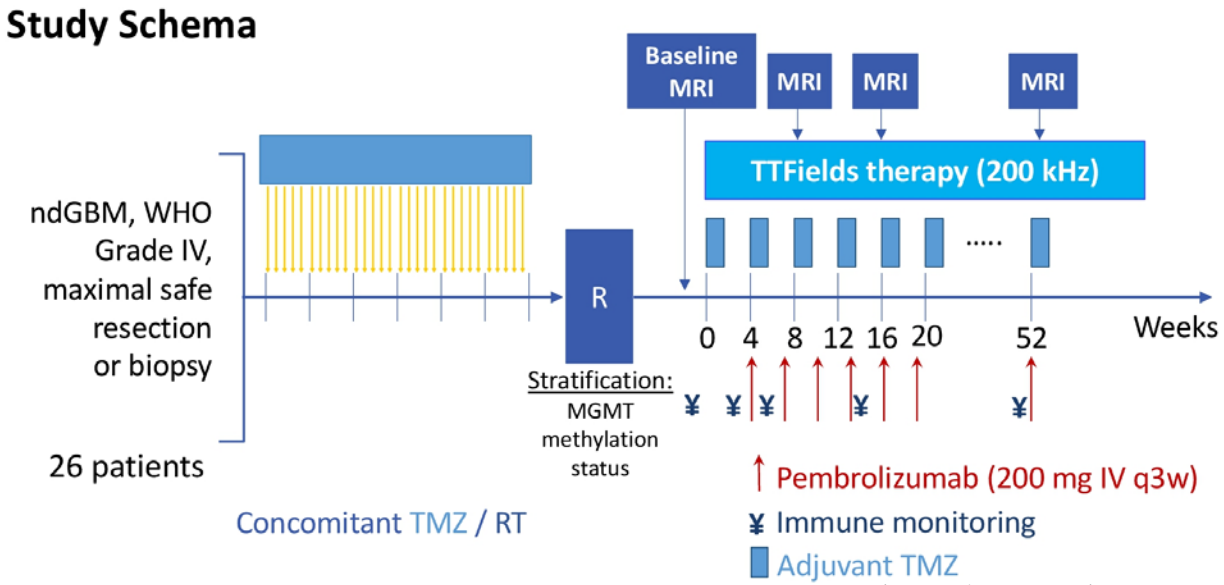


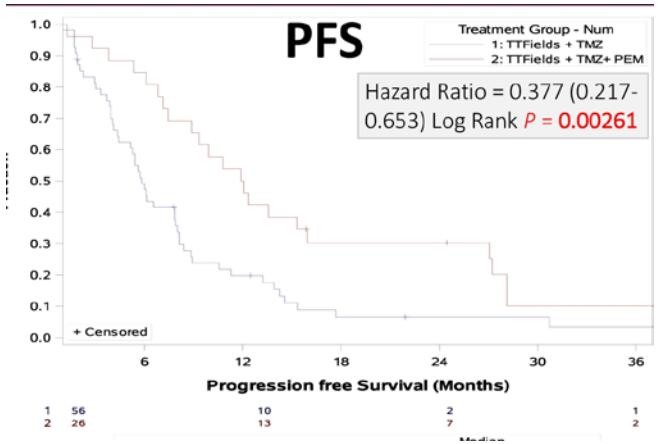
Anti-PD1

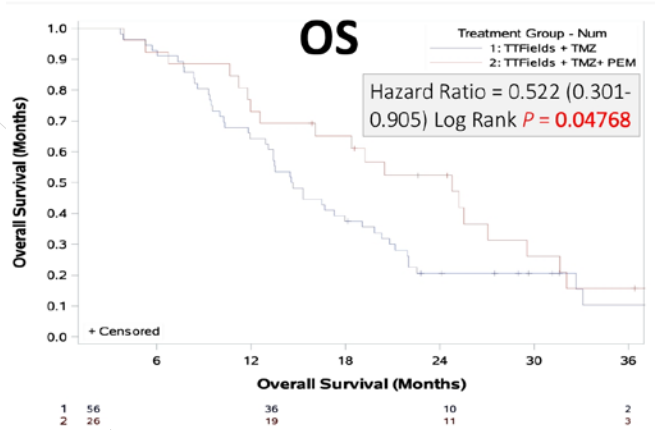
Giladi M el al_J Immunol 2016

TTFields: impact sur le système immunitaire

- Rationnel pour la combinaison avec l'immunothérapie: résultats de l'essai pilote OPTUNE







Case match d'un essai sans Pembro

Tran D el al_ASCO 2023

LUNAR

- Bénéfice de 3,4 mois, comparable à celui observé dans les études d'immunothérapie de 2L vs docetaxel
- Bénéfice en sous-population?

- Marquée par des effets secondaires cutanés essentiellement
- Peu d'évaluation de la pénibilité du dispositif pourtant observance ≥75% assez faible

- LUNAR 2 en 1ère ligne
- LUNAR 4 après progression post-chimio immunothérapie en association à l'immuno en rechallenge

Question

- Dans quelle team êtes-vous?