GFPC
Groupe Français de Pneumo-Cancérologie
French Lung Cancer Group

GROUPE FRANÇAIS DE PNEUMO-CANCÉROLOGIE

17ème réunion Clinico-Pathologique en Oncologie Thoracique

Carcinome bronchique à petites cellules: nouveaux biomarqueurs et impacts sur la thérapeutique

JOURNÉES GFPC 2023

Présenté par :

Dr SIMON Camille, *Villefranche-Sur-Saône*

Liens d’intérêts

- Ensemble des laboratoires ayant financé le congrès de l’ASCO dans le cadre du « GFPC Academy » (AstraZeneca, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, Amgen, Chugai, Novartis, Takeda)

PLAN :

Introduction

1. **Classification moléculaire des CBPC et recherche de biomarqueurs**

2. Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

a. thérapies ciblant le DLL3
b. Inhibiteurs de PARP
c. antibody drug conjugate (ADC)

Conclusion

INTRODUCTION

INTRODUCTION

- Cancer bronchique à petites cellules (CBPC): sous type histologique de mauvais pronostic, peu d'options thérapeutiques

- Standard de traitement modifié ces dernières années avec l'arrivée de l'association CHIMIOTHÉRAPIE-IMMUNOTHÉRAPIE dans les stades métastatiques en 1ère ligne de traitement:
  - → Atezolizumab (Impower 133)
  - → Durvalumab (CASPIAN)
  - → Pembrolizumab (Keynote604) : bénéfice en SSP en association avec la chimiothérapie, mais seuil de significativité non atteint pour la SG.

- Actuellement, la survie globale dans le CBPC est de 10 à 13 mois, et la PFS de 5,3 mois

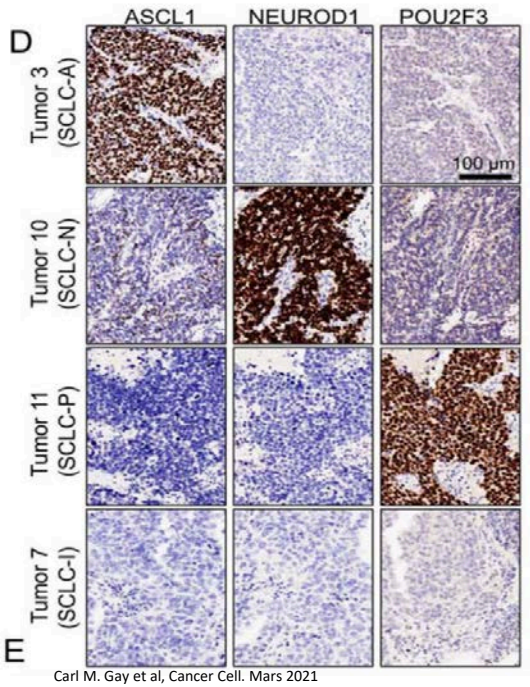
- Enjeu actuel de la recherche:
  - → identifier des sous groupes de patients atteints de CBPC, dont l'expression de certaines protéines constitueraient des cibles thérapeutiques
  - → Développer des traitements ou des combinaisons de traitements permettant de diminuer l'extension de la maladie de manière durable

1. CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE ET RECHERCHE DE BIOMARQUEURS

Classification moléculaire et recherche de biomarqueurs

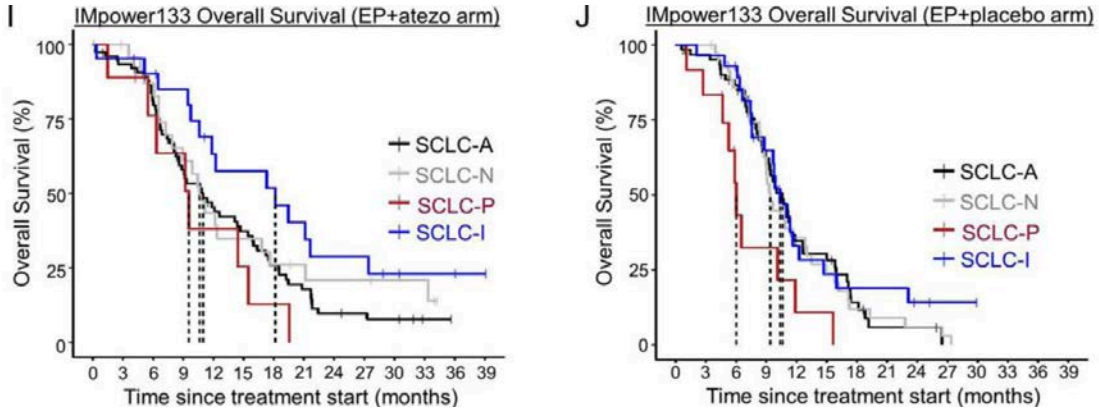
CONTEXTE:

- Plusieurs auteurs* ont défini 4 sous types de CBPC selon l'expression de certains facteurs de transcription (FT):
  - → SCLC-A: forte expression de ASCL1
  - → SCLC-N: forte expression de NEUROD1
  - → SCLC-P: forte expression de POU2F3
  - → SCLC-I(nflamed): pas de FT prédominant, mais expression de gènes impliqués dans les check point immunitaires ou du complexe HLA



Carl M. Gay et al, Cancer Cell. Mars 2021

- L'expression de ces FT pourrait prédire la réponse à certaines classes thérapeutiques
  - → Dans l'étude de Carl M. Gay et al**, les auteurs ont étudié la réponse à la chimiothérapie et à l'association chimio-immunothérapie dans la cohorte de patients inclus dans IMpower133, en stratifiant selon le sous type moléculaire



Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data, Rudin et al, Nat Rev Cancer. Mai 2019
Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities Carl M. Gay et al, Cancer Cell. Mars 2021
Small Cell Lung Carcinoma Subtypes Defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3 and YAP1: Comprehensive Immunohistochemical and Histopathologic Characterization, Marina K Baine, J Thorac Oncol. Decembre 2020
***Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities, Carl M. Gay et al, Cancer Cell. Mars 2021*

Classification moléculaire et recherche de biomarqueurs

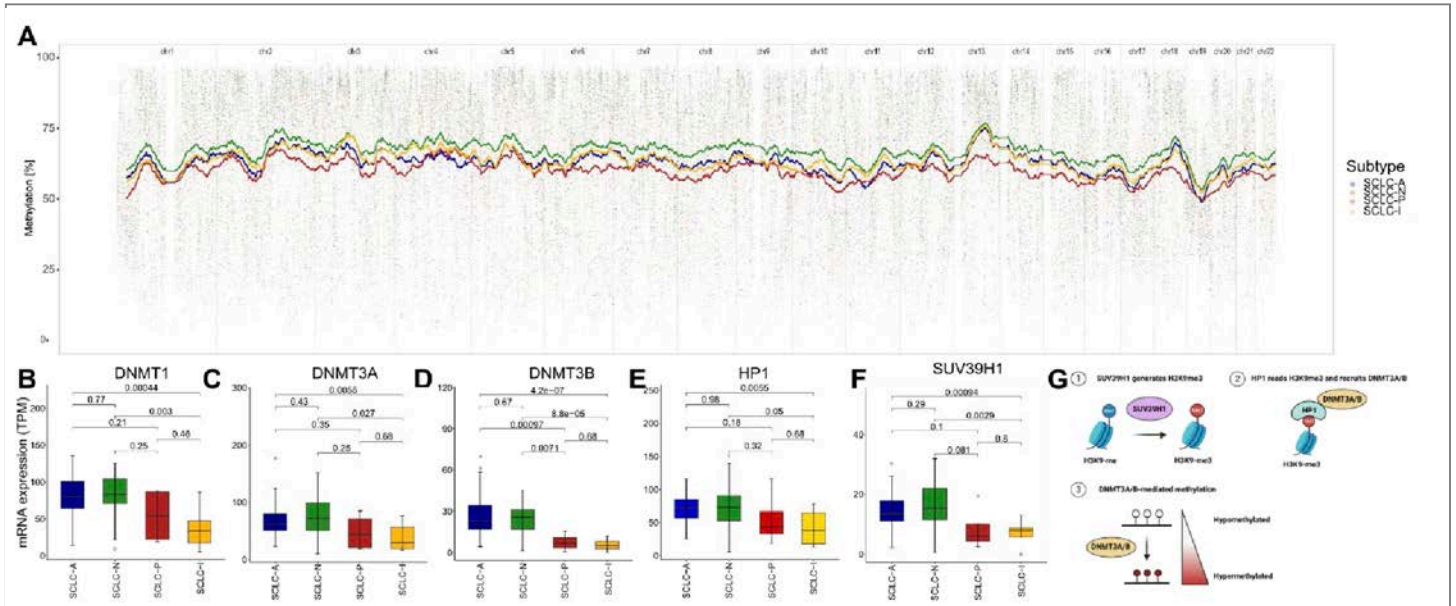


Figure 4: Differences in DNA methylation across SCLC subtypes.

- Dans cette étude présentée à l'ASCO 2023, les auteurs ont étudié la possibilité de définir les différents sous types moléculaires par étude de la méthylation de l'ADN sur sang circulant.
- Les résultats montrent une classification similaire entre l'utilisation du séquençage par RNAseq sur biopsie tumorale ou la méthodede méthylation de l'ADN sur sang circulant.
- Cela permet d'envisager de limiter l'usage de matériel tumoral, facilitant ainsi la réalisation d'essais thérapeutiques, et à terme la prise en charge des patients

Abstract 8577 ASCO 2023, Analysis of tumor – and sirculating free – DNA methylation to identify clinically relevant SCLC subtypes, Simon Heeke et al.

Classification moléculaire et recherche de biomarqueurs

- Etude de l'impact pronostic du TMB (Tumor Mutational Burden) et du TcellinfGEP (18 gene T cell-inflamed gene expression profile), sur la réponse au PEMBROLIZUMAB en association avec la chimiothérapie dans l'étude Keynote 604 (Chimio + Pembro vs Chimio + Placebo)

TMB and $Tcell_{inf}$GEP Association With OS and PFS

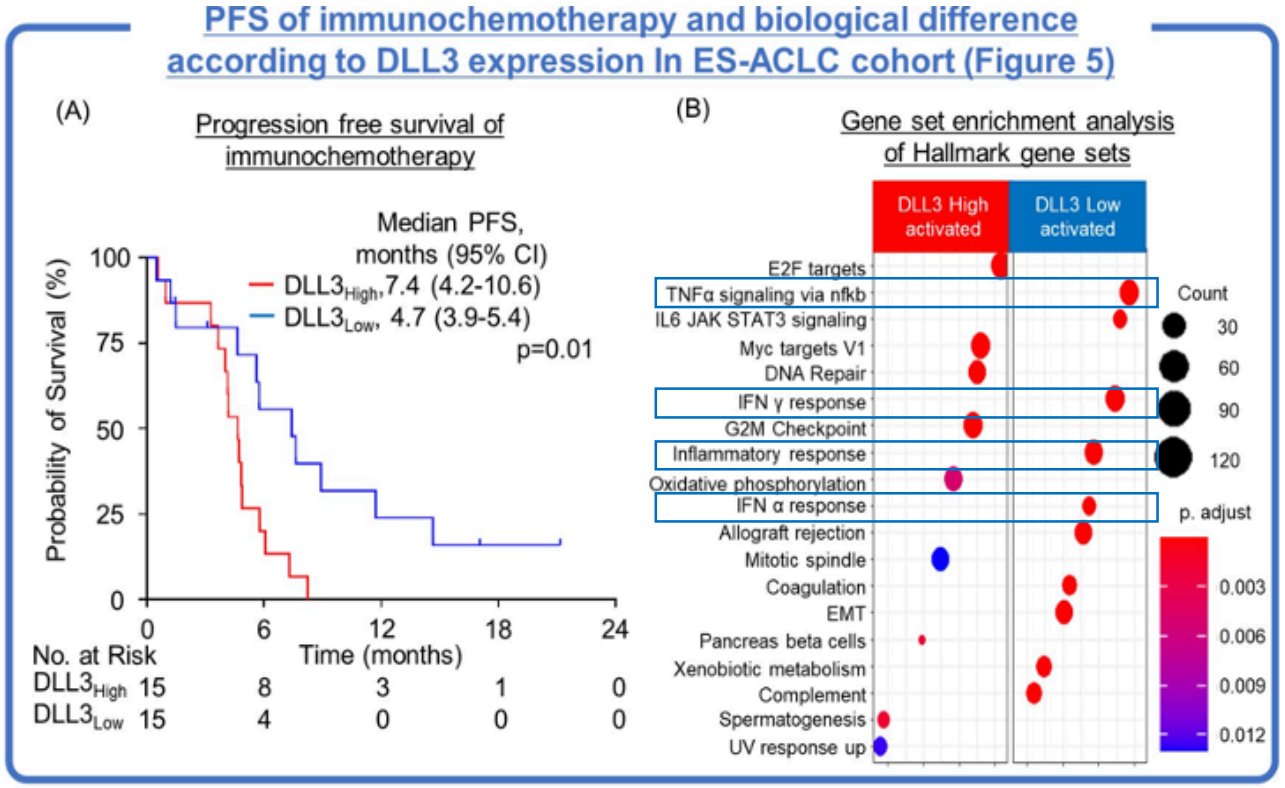
Biomarker	Pembrolizumab + EP			Placebo + EP		
	n	OS *P*-value	PFS *P*-value	n	OS *P*-value[a]	PFS *P*-value[a]
TMB (log_{10} transformed)[b]	167	0.450	0.362	151	**0.005**	0.141
$Tcell_{inf}$GEP[b]	159	**0.003**	**0.002**	157	**2.19×10^{-4}**	**0.001**

- **TMB**: n'est pas positivement associé à la SSP ni à la SG dans le groupe Pembro + EP, mais est positivement associé à la SG dans le groupe Placebo + EP
- **$Tcell_{inf}$GEP:** positivement associé à la SG et la SSP dans les deux groupes

Abstract 8503 ASCO 2023, Exploratory biomarker analysis of the phase 3 Keynote-604 Study of Pembrolizumb plus Etoposide for extensive stage SCLC, Charles M Rudin et al.

Classification moléculaire et recherche de biomarqueurs

- Dans cette étude, les auteurs ont cherché à comprendre l'impact de l'expression de DLL3 sur la réponse à la chimio-immunothérapie
- Le DLL3 est un marqueur cellulaire de surface, lié à l'expression du FT ASCL1 (sous groupe SCLC-A)
- Il est surexprimé sur un grand nombre de CBPC
- Dans l'étude, les CBPC du sous-type A, DLL3-high avaient une infiltration en lymphocytes T, macrophages, et autres marqueurs de l'inflammation moindre, et cela était associé à une moins bonne réponse à la chimio-immunothérapie que les DLL3-low

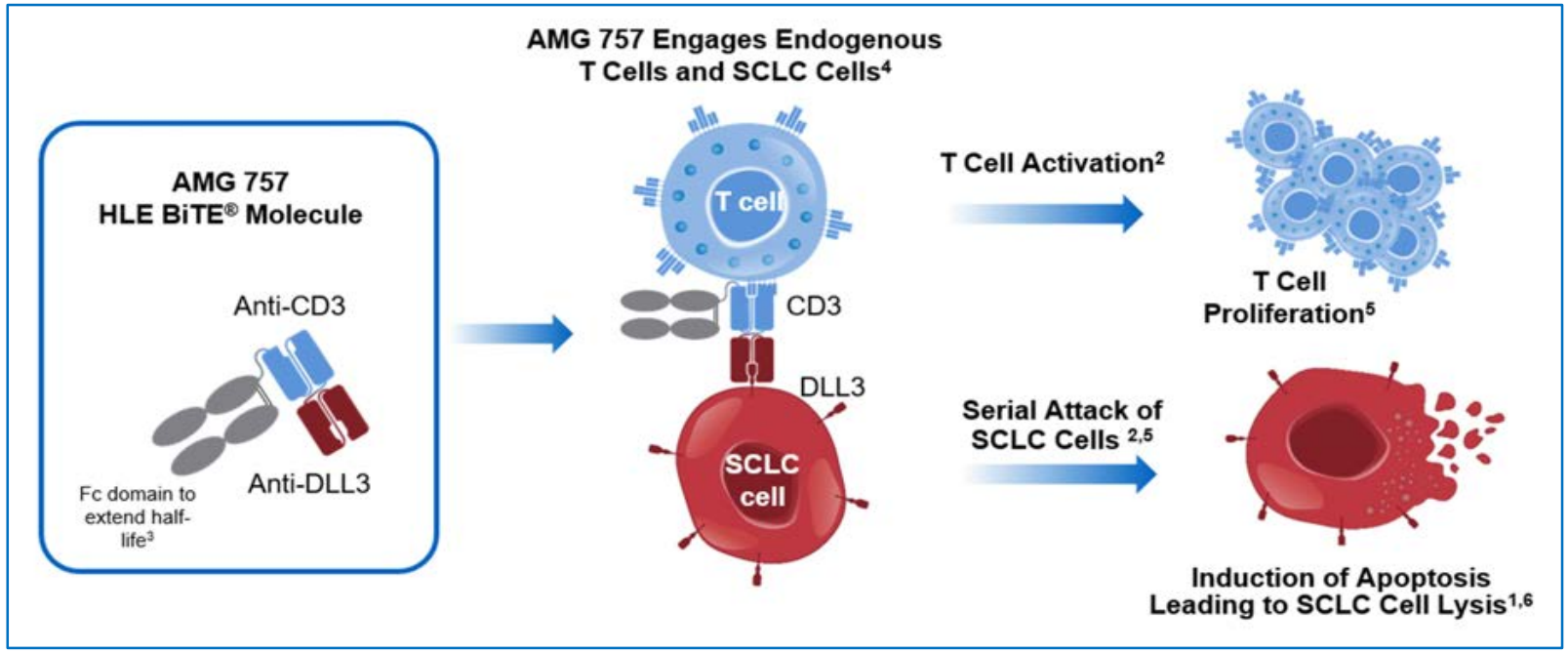


Abstract 8586 ASCO 2023, Tumor microenvironment-mediated Immune profiles and efficacy of platinum doublet chemotherapy plus ICIs stratified by DLL3 expression in SCLC, Masayuki Shirasawa et al.

2. Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

a. Thérapies ciblant le DLL3



- TARLATAMAB: Anticorps bi-spécifique anti DLL3/CD3
- Données de phase 1* (DELLphi-300) montrant un ORR de 23,4%, une PFS médiane de 3,7 mois et une OS médiane de 13,2 mois chez des patients lourdement pré-traités;
- Pas de pré sélection des patients selon l'expression du DLL3 dans cette étude

› Dans cette étude, les auteurs ont comparé l'efficacité du TARLATAMAB selon la présence ou non de métastases cérébrales, chez les patients issus de la cohorte de l'étude princeps

Abstract 8582, ASCO 2023, Tarlatamb in small cell lung cancer (SCLC): safety and efficacy analysed by baseline brain metastasis, Stephane Champiat et al.

** Pas-Ares L, et al. J Clin Oncol. 2023;JCO2202823. doi:10.1200/JCO.22.02823.*

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

a. Thérapies ciblant le DLL3

Résultats

	BM (n=46)	No BM (n=136)
ORR, n(%)	9 (19.6%)	34 (25.0%)
DCR, n(%)	27 (58.7%)	68 (50.0%)
DoR, months, median (95% CI)	14.9 (3.8, NR)	13.0 (7.4, NR)
PFS, months, median (95% CI)	3.7 (1.9, 4.8)	3.7 (1.9, 5.3)
OS, months, median (95% CI)	13.2 (6.6, NR)	15.5 (10.6, NR)

Toxicité

	BM (n=48), n(%)	No BM (n=142), n(%)
Tarlatamab-related treatment-emergent adverse events	43 (89.6)	133 (93.7)
Grade ≥3	18 (37.5)	55 (38.7)
Grade ≥4	8 (16.7)	10 (7.0)
Serious adverse events	20 (41.7)	55 (38.7)
Leading to dose reduction of tarlatamab	5 (10.4)	7 (4.9)
Leading to dose interruption of tarlatamab	5 (10.4)	19 (13.4)
Fatal adverse events	1 (2.1)	0 (0.0)

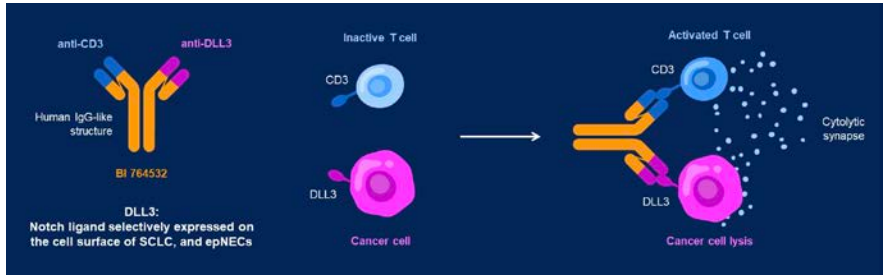
	BM (n=48), n(%)	No BM (n=142), n(%)
Cytokine release syndrome	32 (66.7)	77 (54.2)
Grade ≥3	1 (2.1)	4 (2.8)
ICANS and associated neurological events	3 (6.3)	13 (9.2)
Grade ≥3	2 (4.2)	5 (3.5)
Neutropenia	5 (10.4)	22 (15.5)
Grade ≥3	4 (8.3)	11 (7.7)

Ils montrent que:

1) le traitement a bien une efficacité sur les métastases cérébrales
2) la toxicité est non dépendante de la présence ou non de métastases cérébrales

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

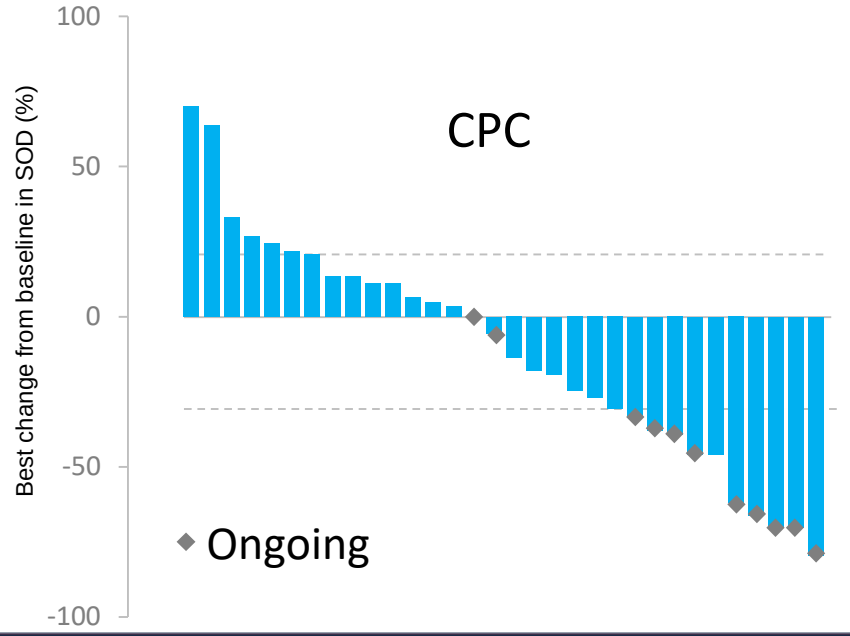
a. Thérapies ciblant le DLL3



- Sur le même principe, **le BI 764532** a fait l'objet d'une étude de phase I avec escalade de doses, chez des patients atteints de CPC (n = 57), carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (n = 9) et carcinomes neuroendocrines extrapulmonaires (n = 41).

- Cette fois chez des patients DLL3 +

n, (%)	SCLC (n=39 ; 100%) Dose > 90 µg/kg
PR	10 (26)
SD	10 (26)
PD	12 (31)
DCR	20 (51)
NE	7 (18)



Abstract 8502, ASCO 2023, First-in-human dose-escalation trial of BI 764532, a delta-like ligand 3/CD3 IgG-like T cell engager, in patient with DLL3 positive SCLC and neuroendocrine carcinoma, Martin Wermke et al.

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

b. Inhibiteurs de PARP

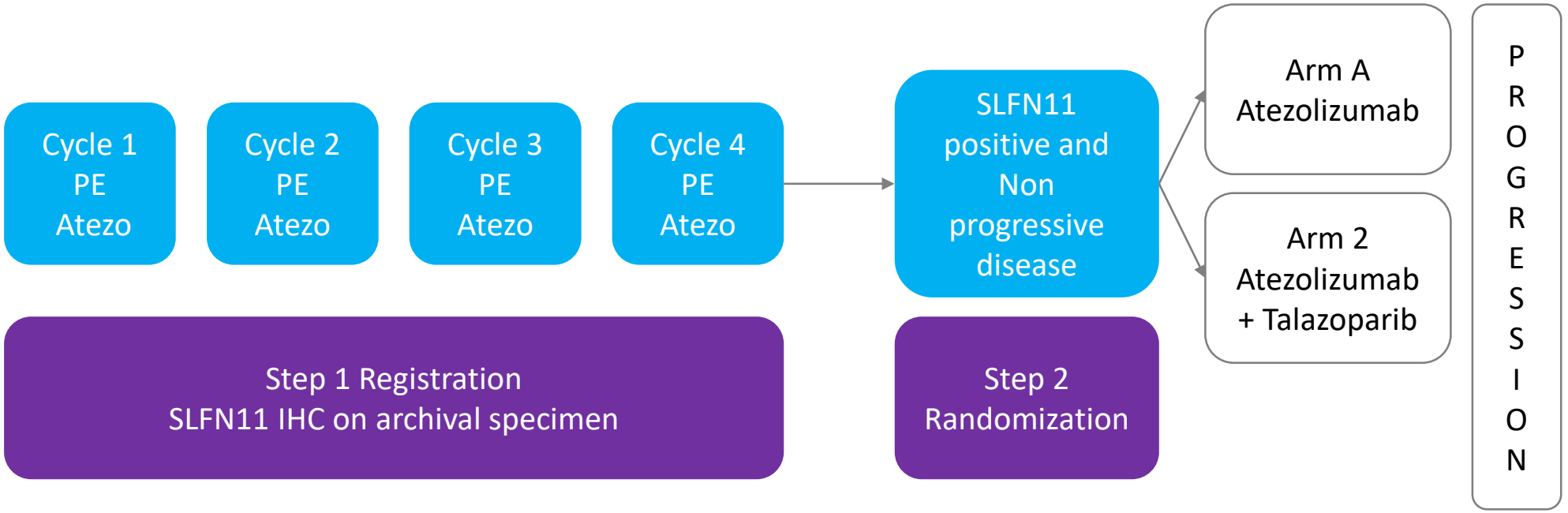
- La polyADP-ribose polymérase (PARP) est impliquée dans le système de réparation de l'ADN ; elle est exprimée de manière aberrante dans le CBPC.
- Plusieurs inhibiteurs de PARP (PARPi) ont été développés dans le cancer du sein muté BRCA
- Schlafen-11 (SCLN11) est une hélicase qui lorsqu'elle est présente, provoque le blocage de la réplication cellulaire et donc la mort cellulaire; sa présence sur le tissu tumoral a été associée à une meilleure réponse à l'association TEMOZOLOMIDE/VELIPARIB (PARPi)* dans le CPC.

** Pietanza et al. J Clin Oncol. 2018 Aug 10*

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

b. Inhibiteurs de PARP

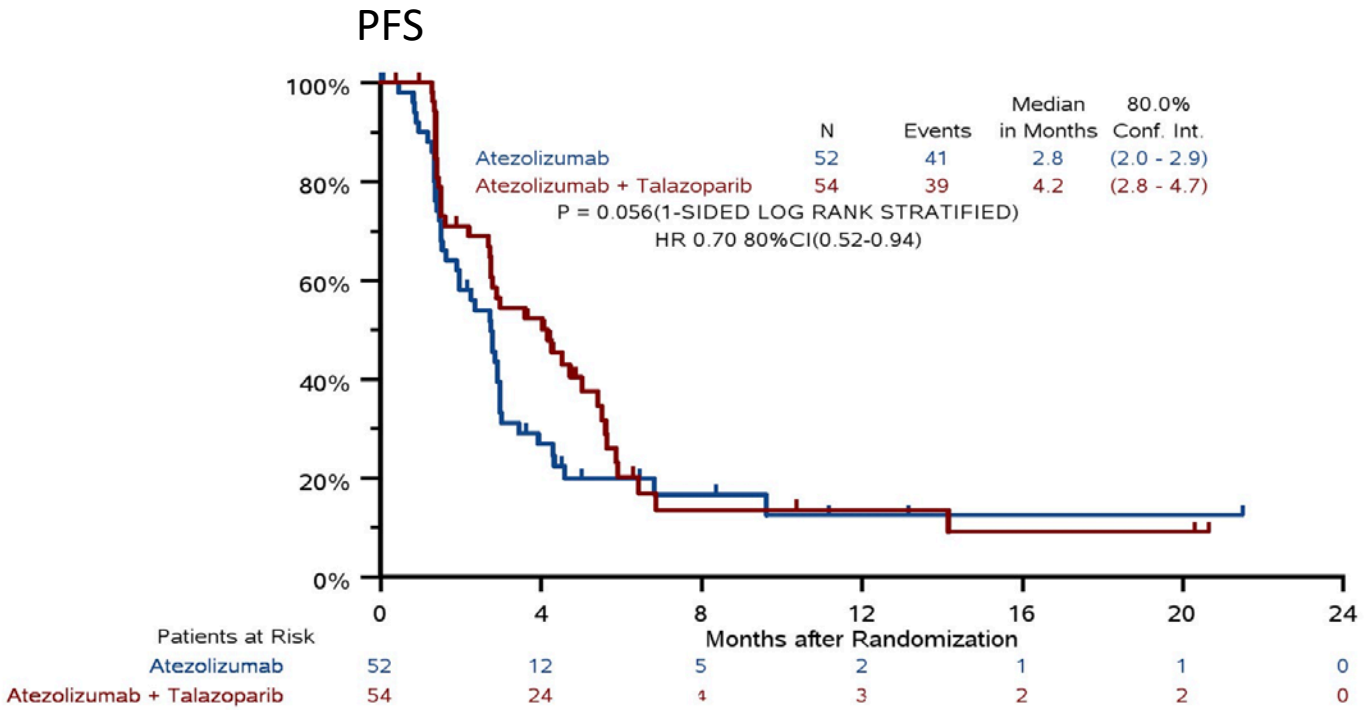
- Etude de phase 2 randomisée: maintenance ATEZOLIZUMAB *vs* ATEZOLIZUMAB/TALAZOPARIB après chimio-immunothérapie d'induction chez les patients ayant un CPC métastatique SCHLAFEN11 +
- Objectif principal: amélioration de la SSP chez les patients SCHLAFEN11 +



Abstract 8504, ASCO 2023, Phase 2 randomized study of maintenance Atezolizumab (A) versus Atezolizumab + Talazoparib (AT) in patients with SLFN11 positive extensive stage SCLC; SWOG S1929; Nagla Fawzy Abdel Karim et al.

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

b. Inhibiteurs de PARP



	Atezolizumab N=52	Atezolizumab + Talazoparib N=54
Never Initiated Protocol Treatment	3	2
Pending Treatment Data	2	0
Received Protocol Treatment	47 (90%)	52 (96%)
Median number of cycles (range)	4 (1-27)	4 (1-29)
Mean number of cycles	5	6
Treatment duration (median, range)	72 (17-651) days	97.5 (20-625) days
Treatment duration (mean)	104	120

- Objectif principal atteint avec amélioration de la PFS dans le bras ATEZO-TALAZOPARIB vs ATEZO seul chez les patients SCHLAFEN-11 +
- Intérêt et faisabilité d'études selon biomarqueurs dans le CBPC

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

b. Inhibiteurs de PARP

No. (%)	Atezolizumab (n=47)				Atezolizumab + Talazoparib (n=52)			
Adverse Events (Grade)	**1-2**	**3**	**4**	**5**	**1-2**	**3**	**4**	**5**
Anemia	9 (19)	1 (2)	0	0	8 (15)	19 (37)	0	0
CD4 lymphocytes decreased	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	4 (9)	1 (2)	0	0	11 (21)	3 (6)	0	0
Neutrophil count decreased	0	0	0	0	10 (19)	0	1 (2)	0
Platelet count decreased	2 (4)	0	0	0	19 (37)	9 (17)	4 (8)	0
White blood cell decreased	1 (2)	0	0	0	17 (33)	2 (4)	1 (2)	0
Max. Grade All Hem Toxicities	12 (26)	2 (4)	0	0	14 (27)	22 (42)	4 (8)	0

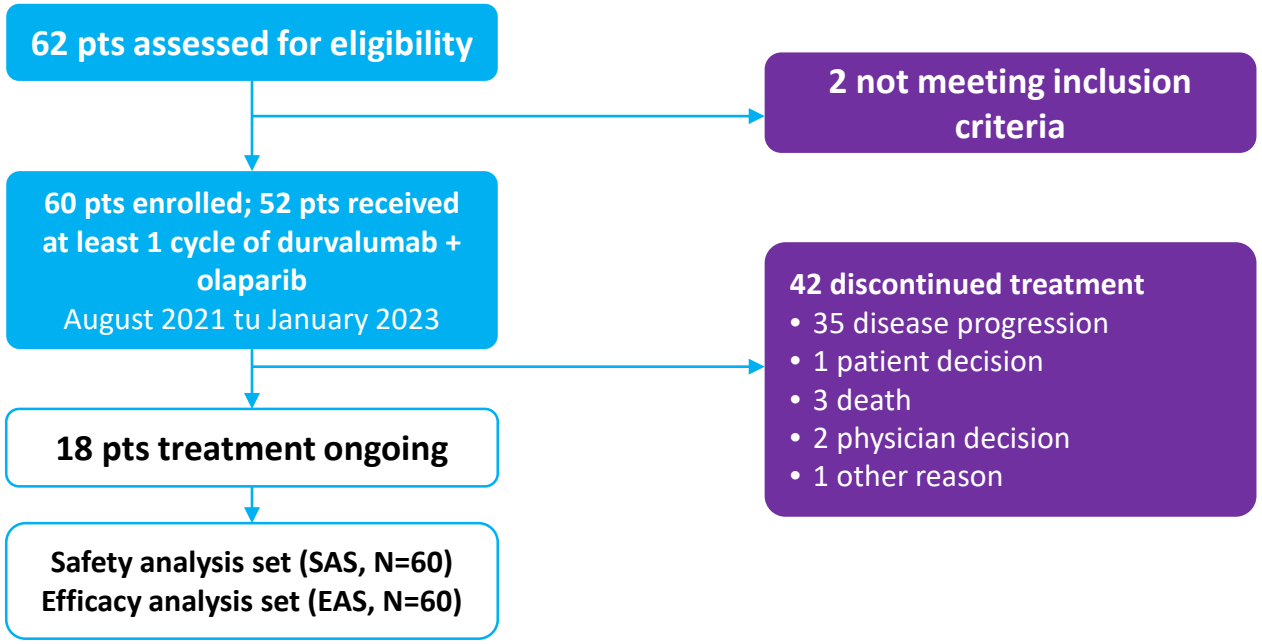
- Toxicité essentiellement hématologique (anémie, thrombopénie, lymphopénie, neutropénie)

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

b. Inhibiteurs de PARP

- Etude TRIDENT, phase 2: DURVALUMAB + OLAPARIB en maintenance dans le CBPC métastatique

CARBO ETOPOSIDE DURVALUMAB
4 cycles/3 semaines → DURVALUMAB/4 semaine
OLAPARIB 300 mg x2/j → Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable



Abstract 8515, ASCO 2023, Durvalumab plus Olaparib as maintenance therapy in extensive-stage SCLC (TRIDENT): a single arm, multicenter, open-label phase 2 study, Yan Huang et al.

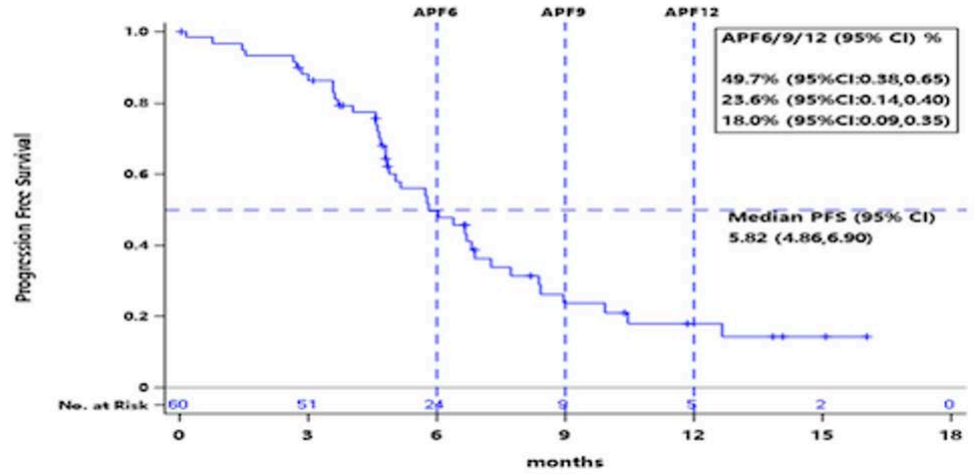
Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

b. Inhibiteurs de PARP

- PFS médiane 5,82 mois
- OS médiane non atteinte (10-NA)

Events, n(%)	All patients (n=6)
TEAE	56 (93.3)
Grade ≥3	22 (36.7)
SAE (TEAE)	13 (21.7)
Serious Treatment related AE	11 (18.3)
Discontinued treatment AE	5 (8.3)
Grade 5 TEAE	1 (1.7)

Figure 3. PFS(since first line treatment initiation) by RECIST v1.1



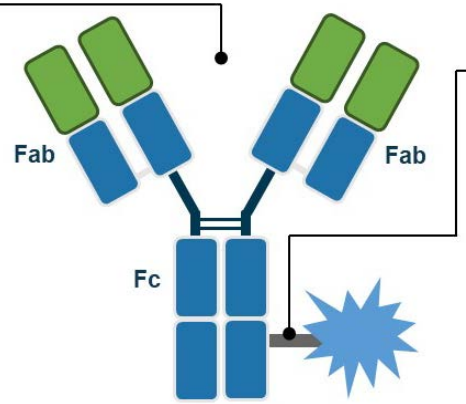
Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

c. Antibody drug conjugate

- **Antigen**
  - High homogeneous expression on tumor
  - Low or no expression on healthy tissue
  - High affinity and avidity for antibody recognition

- **Antibody**
  - High affinity and adivity for tumor antigen
  - Chimeric or humanized to decrease immunogenicity
  - Long half-lifs and higt molecular weight

- **Cytotixuc Payload**
  - Highly potent agents:
    - Calicheamicin
    - Maytansine derivative (DM1 or DM4)
    - Auristatin (MMAE or MMAF)
    - SN-38
    - DxD toisomerase I inhibitor
  - Optimal DAR (range: 2 to 8)



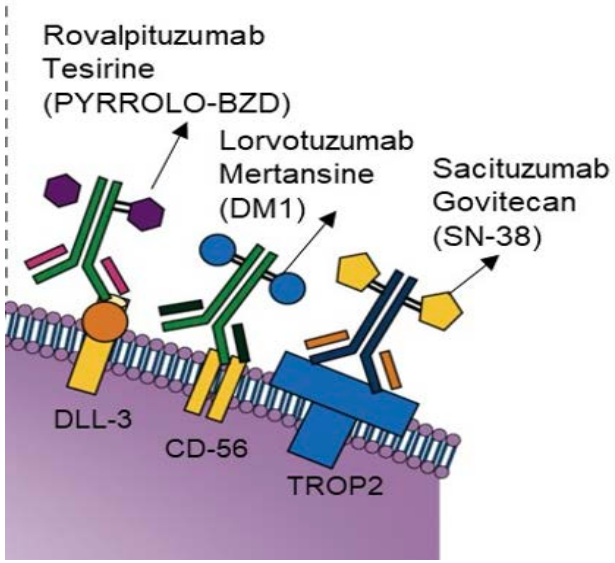
- **Linker**
  - Stable in circulation
  - Efficient release of playload at target site
  - Prevents premature release of paylod at nontarget tissue
  - Efficient linker technology (**cleavable vs noncleavable)**
  - Site of conjugation
  - DAR affects drug distribution and phamacokinetics

- **Cleavable Linkers**
  - Depend on physiological conditions:
  - pH, proteolysis, or higt intracellular glutathione
- **Noncleavable Linkers**
  - Depend on lysosomal degradation

Nouveaux traitements, nouvelles stratégies

c. Antibody drug conjugate

ADC déjà connus



Etudes de phase 1 présentées à l'ASCO

	cible	cytotoxique	Nb patients	ORR
B7H3 (A.3017)	Récepteur transmembranaire B7H3	HS-92-65 (inhibiteur de topoisomérase 1)	11 (sous groupe)	63,4%
ABBV011 (A. 3002)	SEZ-6	Calicheamicin	40 (sous groupe)	19%
BL-B01D1 (A.3001)	HER3	Inh topo 1	7 (sous groupe)	14,3%

Abstract 3001, ASCO 2023, BL-B01D1, a first in class EGFR-HER3 bispecific antibody drug conjugate (ADC) in patients with advanced solid tumor: results from a first-in-human phase 1 study, Li Zhang et al.
Abstract 3002, ASCO 2023 First-in-human study of ABBV011, a Seizure-RelatedHomolog Protein 6 (SEZ6) targeting antibody drug conjugate, in patients with SCLC, Daniel Morgenszten et al.
Abstract 3017, ASCO 2023, ARTEMIS-001: Phase 1 study of HS-20093, a B7-H3 targeting Antibody Drug Cinjugate, in patients with advanced solid tumors, Jie Wang et al.

CONCLUSION

CONCLUSION

- CBPC : maladie regroupant une population hétérogène de patients, de par leur signature moléculaire.
- Pas de test de routine permettant de classer facilement les CBPC, néanmoins les méthodes sur sang circulant ouvrent une porte vers une classification moléculaire non invasive.
- L’arrivée de nouvelles classes thérapeutiques (anticorps bispécifiques, ADC, PARPi), et le ciblage des différents sous-type de CBPC vont peut-être ouvrir de nouvelles perspectives
- A l’heure actuelle, les études ne tiennent pas encore toujours compte des sous-groupes moléculaires, ce qui pourrait changer dans les prochaines années.

ESSAI DURVALUNG

Pre-screening Inclusion criteria

- ❑ **LD-SCLC**
- ❑ **Treatment naive**

Thoracic CRT

4 Cycles

Cisplatin 60 to 80 mg/m² or Carboplatin AUC5 to AUC 6
Day 1 q3W
+
Etoposide 100 mg/m²
Day 1,2,3 q3W

Thoracic Radiotherapy
Different timing allowed
Accellerated schedule allowed

CR/PR or SD

Screening Inclusion criteria

At least one of these criteria

- ❑ **ECOG PS 2**
- ❑ **ECOG PS 0-1 and older than 70**
- ❑ **ECOG PS 0-1 and who did not receive a cCRT**

PCI if applicable

R 1:1

Durvalumab 1500 mg q4W

Surveillance

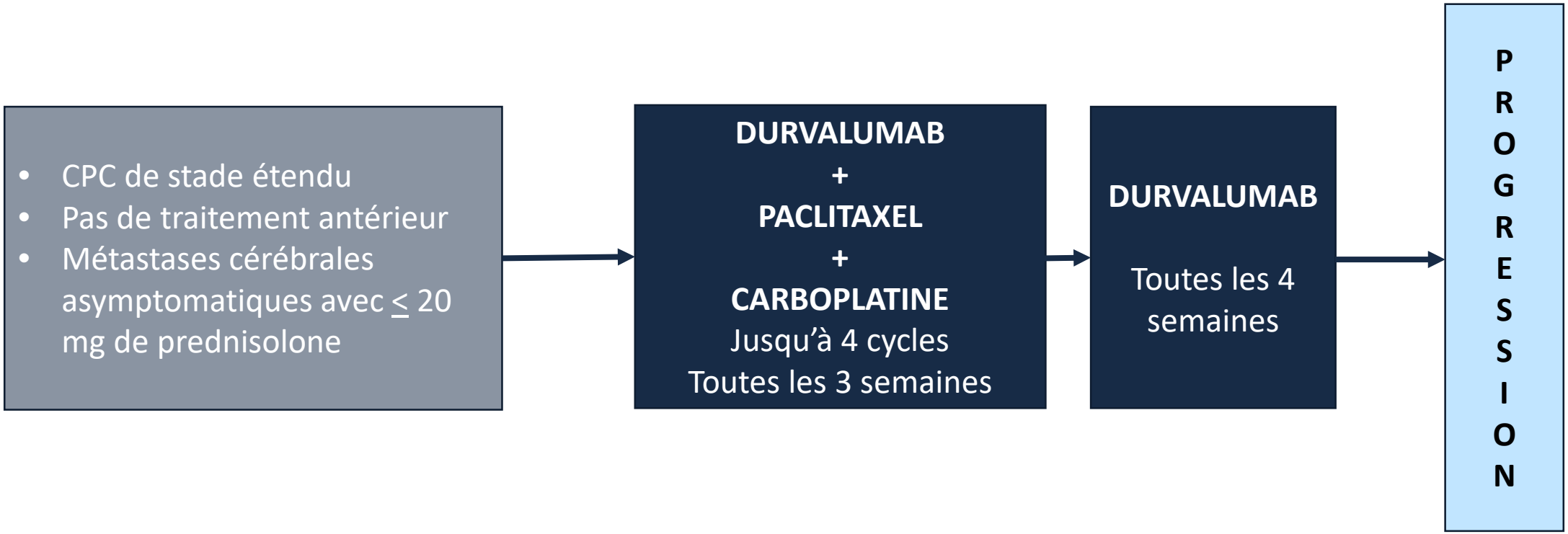
Until PD or unacceptable toxicity (max 24 months)

Stratification criteria:

- Thoracic CRT (concomitant vs sequential)
- Response: SD vs CR/PR

ESSAI TAXIO IFCT-2203

Etude de phase II évaluant l'efficacité d'une chimio sans étoposide associée au DURVALUMAB en 1ère ligne de traitement du CPC métastatique

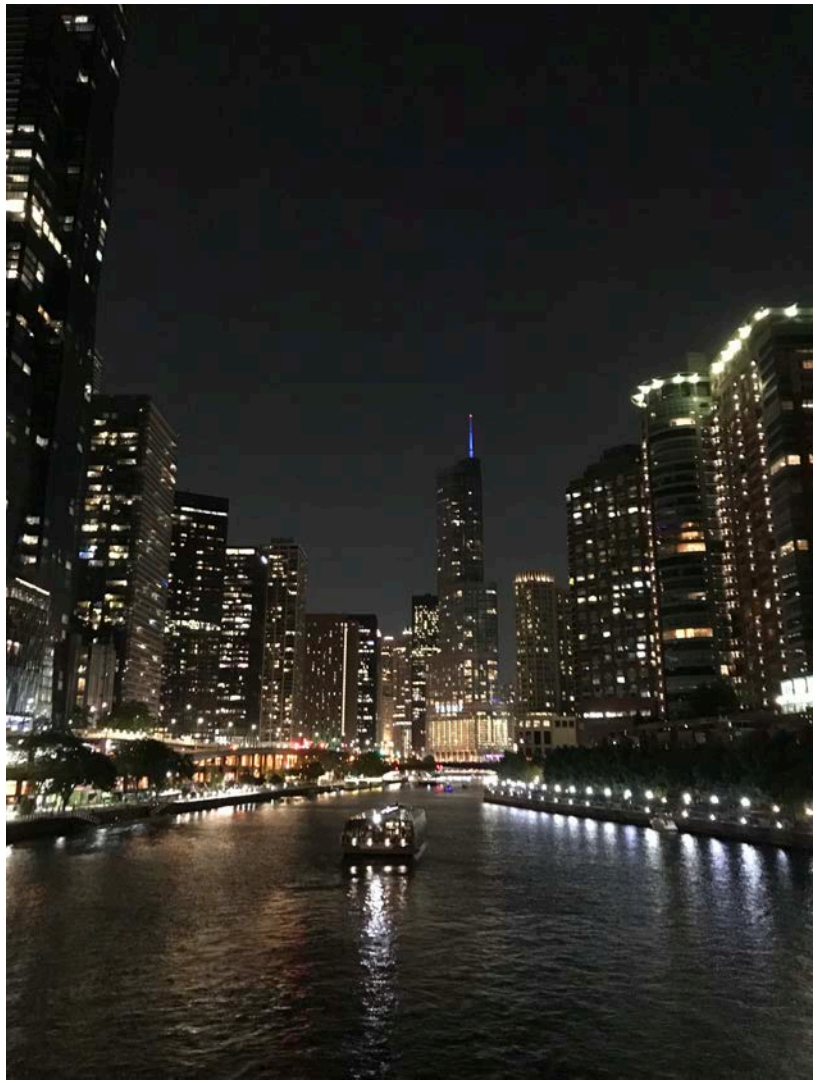
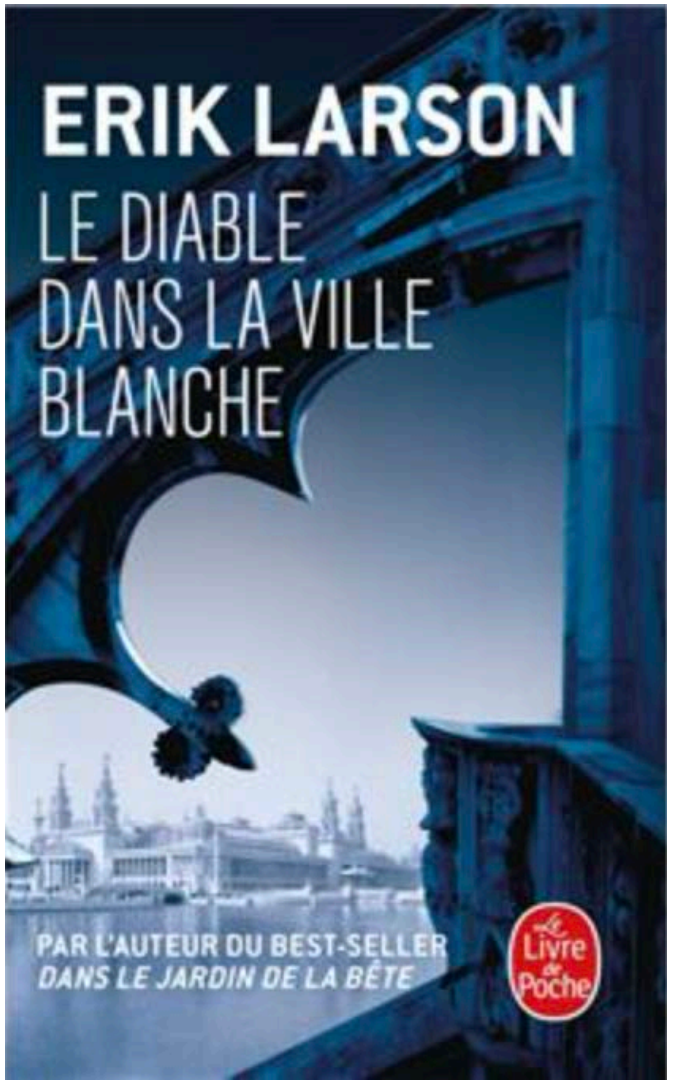


Investigateurs coordinateurs: Pr Denis Moro-Sibilot et Dr Lionel Falchero
Promoteur France: IFCT
Coordination: Franck Morin, Elodie Amour, Célia Berndt
01 56 80 10 46

REMERCIEMENTS À TOUS NOS SPONSORS,

AU GFPC POUR L'ORGANISATION DE CETTE AVENTURE « GFPC ACADEMY »

À LIONEL FALCHERO, POUR M'AVOIR PROPOSÉ CETTE EXPÉDITION,

AUX 4 COLLÈGUES, AVEC QUI ON A PASSÉ DE TRÈS BONS MOMENTS PENDANT CES 5 JOURS

LE CONSEIL LECTURE...