



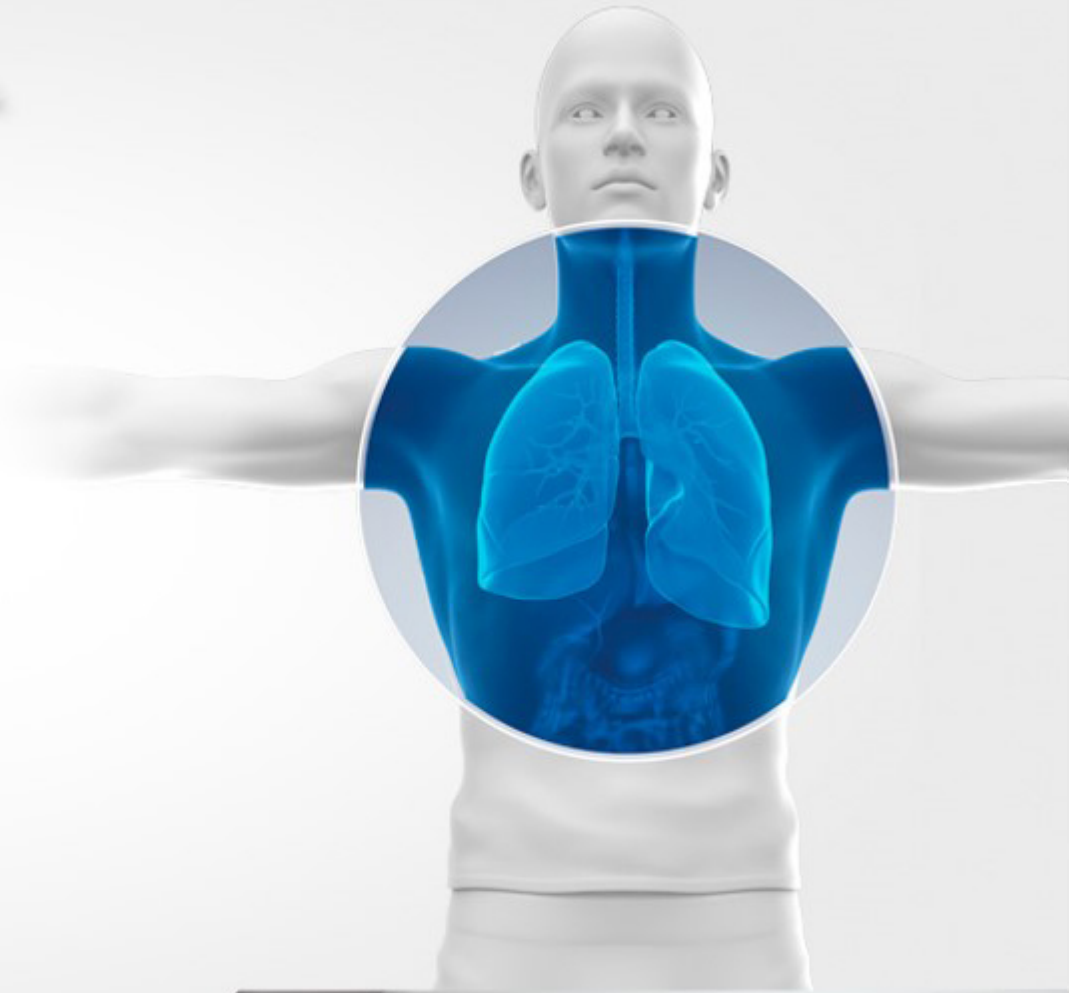
GFPC

Groupe Français de Pneumo-Cancérologie
French Lung Cancer Group

GROUPE FRANÇAIS DE
PNEUMO-CANCÉROLOGIE

17^{ème} réunion

Clinico-
Pathologique
en Oncologie Thoracique



Session 5 : Immunothérapie

Avec le soutien du laboratoire Sanofi

Stade métastatique sans mutation oncogénique : peut on faire mieux ?

JOURNÉES
GFPC
2023

Présenté par :

Pr associé, JB Auliac
creteil

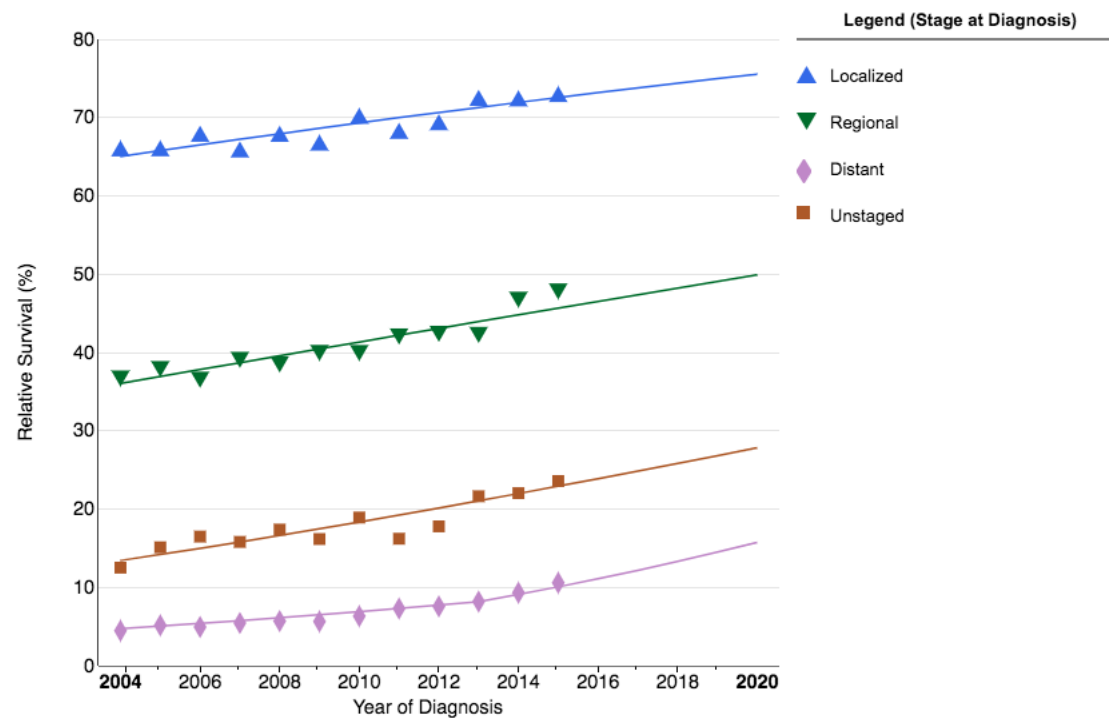
Liens d'intérêts

- Activité de conseil : Astra Zeneca, BMS, Janssen
- Conférences en qualité auditeur : Astra Zeneca, Boehringer, BMS, AMGEN, SANOFI, Takeda, MSD, Janssen
- Congres: BMS, astra zeneca, sanofi, MSD, Takeda

Progres en marche

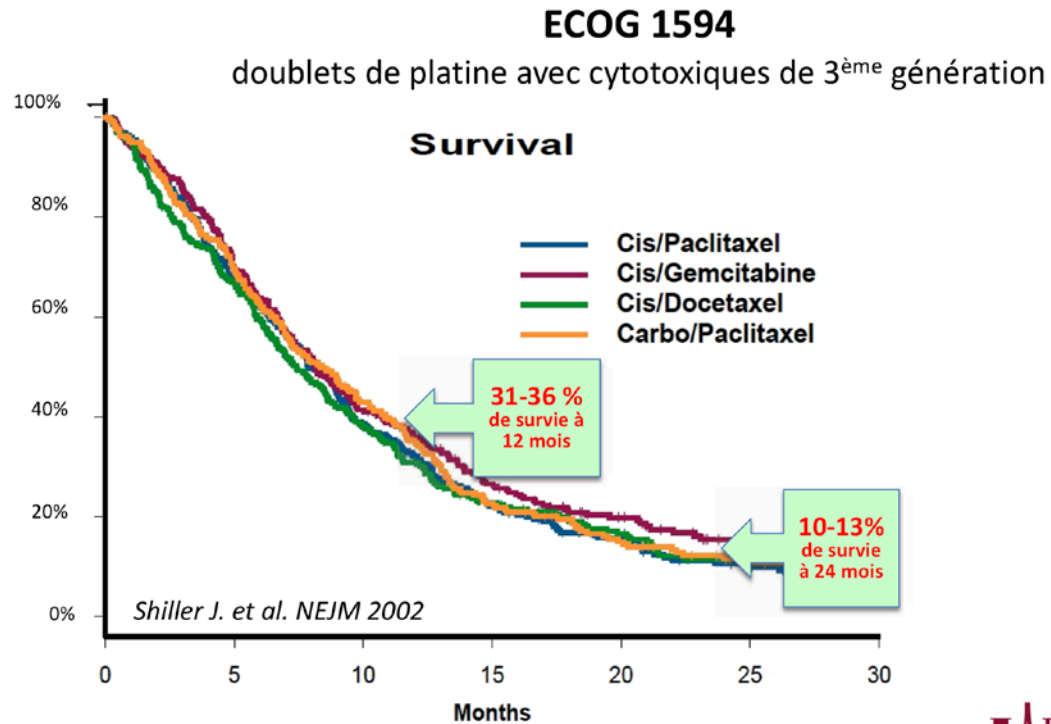
5-year Relative Survival

Adenocarcinoma of the Lung and Bronchus
Recent Trends in SEER Relative Survival Rates, 2004-2020
By Stage at Diagnosis, 5-year Relative Survival, Both Sexes, All Races /
Ethnicities, All Ages

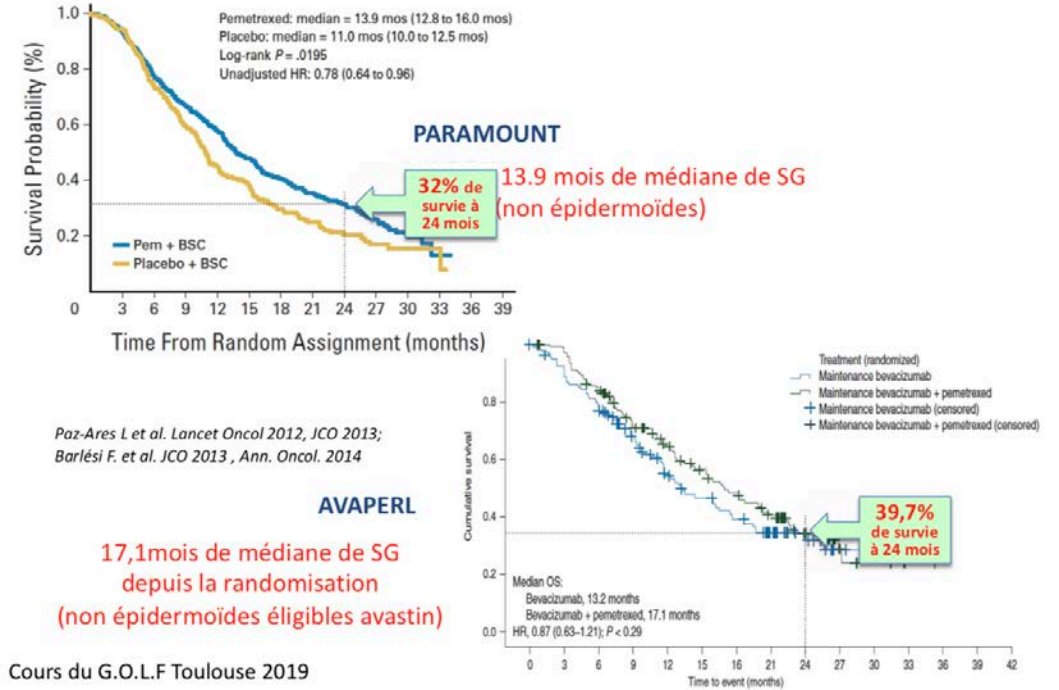


Progres en marche

● 2002



2012-2013: La maintenance de continuation dans les essais Paramount & Avaperl



Cours du G.O.L.F Toulouse 2019

Progrès en marche

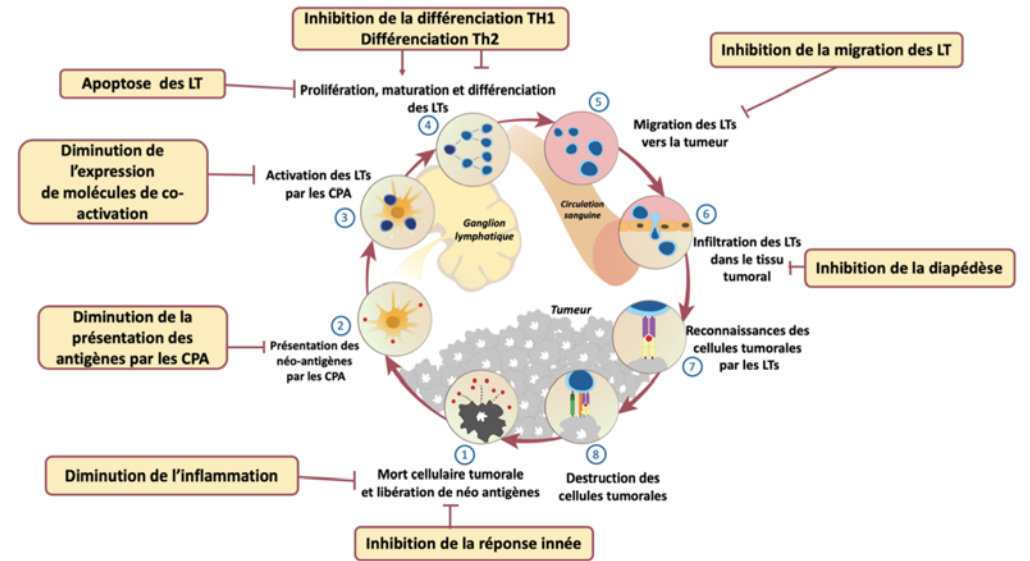
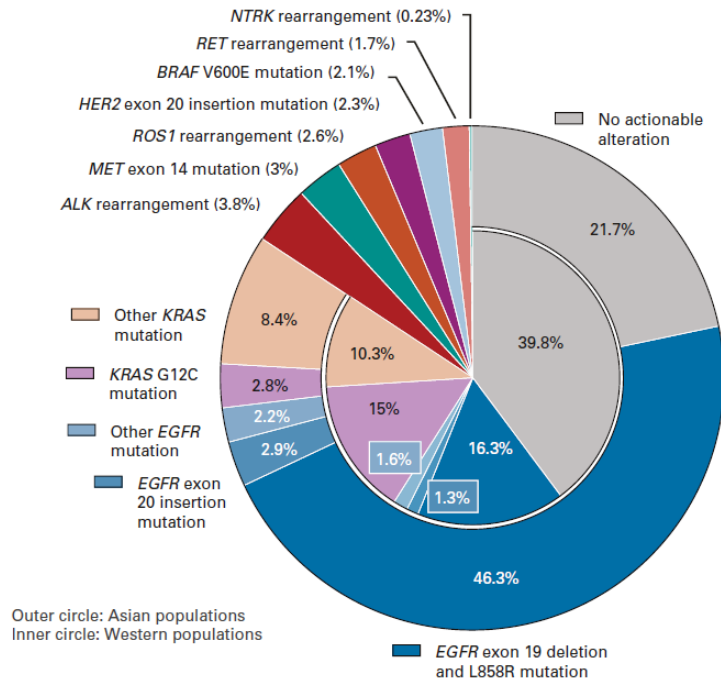
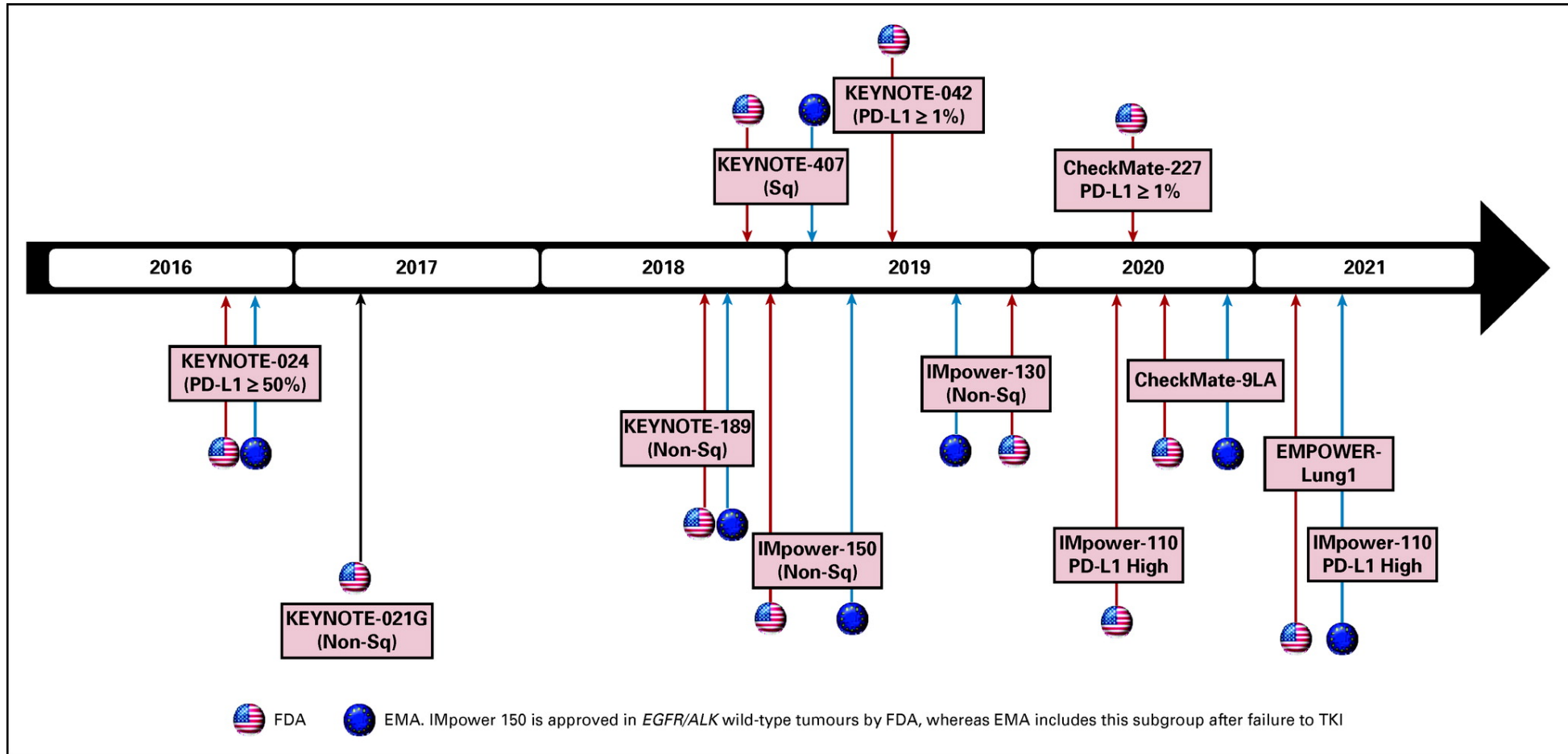


Figure 7. Principaux effets inhibiteurs des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire anti-tumorale. (Adapté de Chen DS, Mellman I. *Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle*. *Immunity*. 2013). Cette figure reprend la figure 4 en détaillant à chaque étape les effets inhibiteurs des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire anti-tumorale. La différenciation Th1 favorise la réponse cellulaire effectrice, la différenciation Th2 favorise l'inhibition de la réponse cellulaire effectrice. Abréviations : LT : Lymphocytes T ; CPA : cellules présentatrices d'antigènes

IMMUNOTHERAPIE : TRAITEMENT POSSIBLE POUR 85% DES PATIENTS

Progres en marche

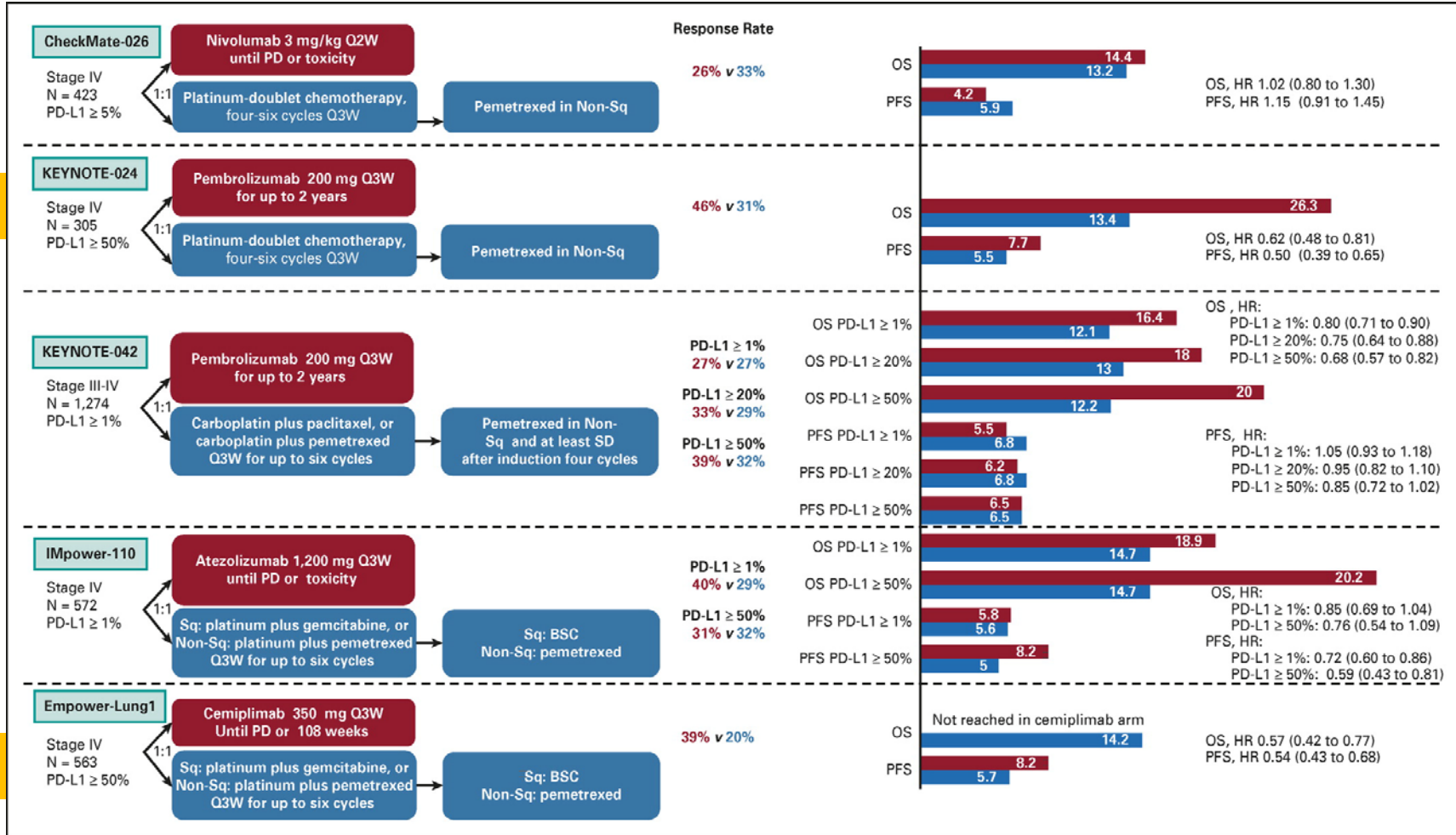


Progres en marche

ICI Monotherapie :

PDL 1 > 50 %

PDL 1 > 50 %



Progres en marche

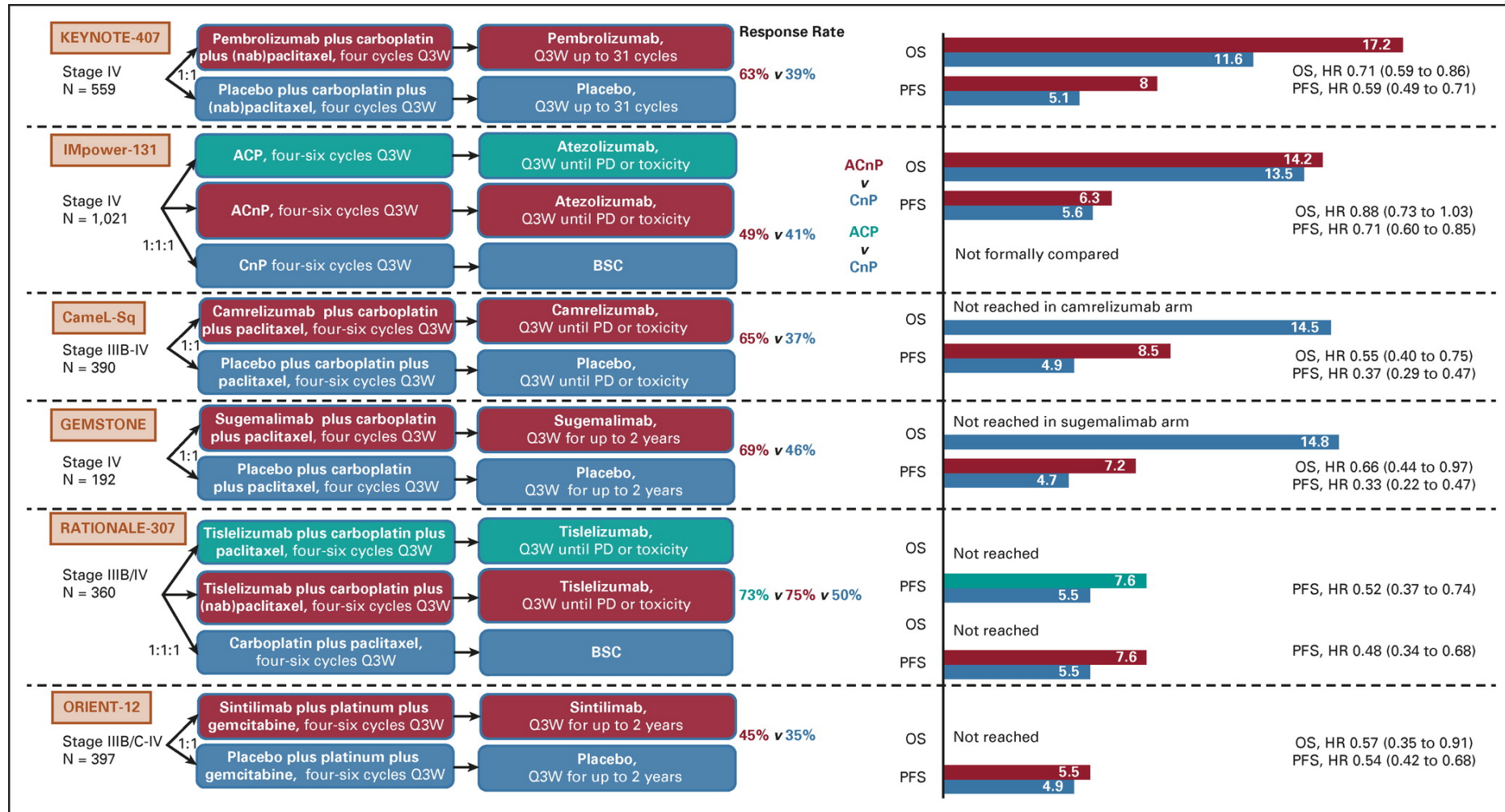
ICI + ChT Non epidermoïde



FIG 3. Phase III trials assessing an immune-chemotherapy strategy in the first-line setting in nonsquamous non-small-cell lung cancer with outcomes. Data in IMpower-150 trial reported according to intention-to-treat in wild-type population. ACnP, atezolizumab-carboplatin-nab-paclitaxel; BSC, best supportive care; BVZ, bevacizumab; CNP, carboplatin-nab-paclitaxel; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; Q3W, once every 3 weeks. Figure created from data reported in references. 16, 17, 19, 22, 25, 30-32

Progres en marche

ICI + ChT: epidermoïde



Actuellement :

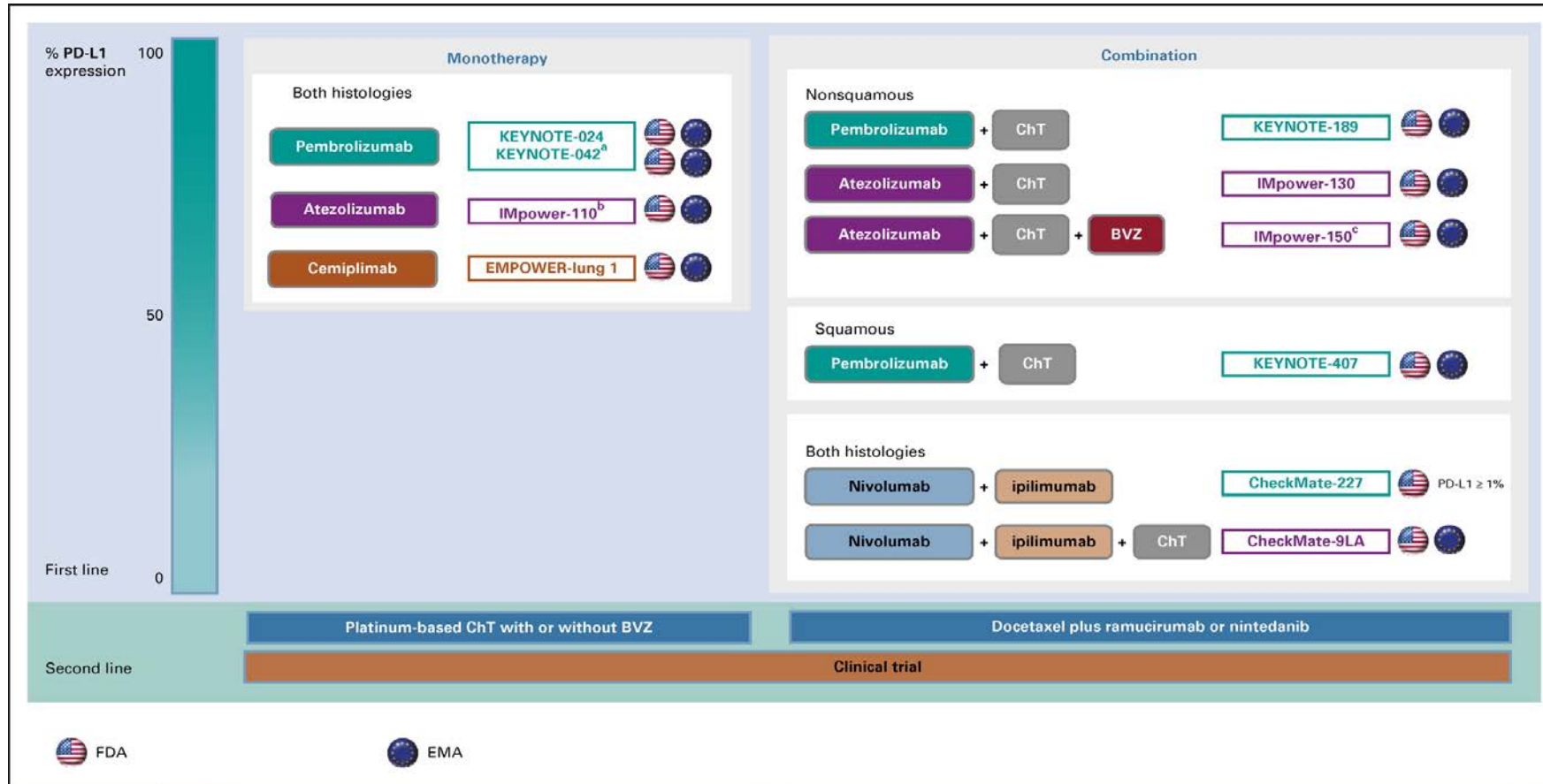


FIG 6. Treatment algorithm with first-line immunotherapy opportunities according to PD-L1 expression and option for postprogression treatments. ^aKEYNOTE-042 trial enrolled PD-L1 ≥ 1% NSCLC. Approved in PD-L1 ≥ 1% by the FDA, and PD-L1 ≥ 50% by the EMA. ^bIMpower-110 trial enrolled PD-L1 ≥ 1% NSCLC. Approved in PD-L1 ≥ 50% by both the FDA and the EMA. ^cIMpower-150 is approved by the FDA in EGFR/ALK wild-type NSCLC, and by EMA in EGFR/ALK-positive NSCLC after targeted therapies. BVZ, bevacizumab; ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-L1, programmed death ligand-1.

Actuellement en France:

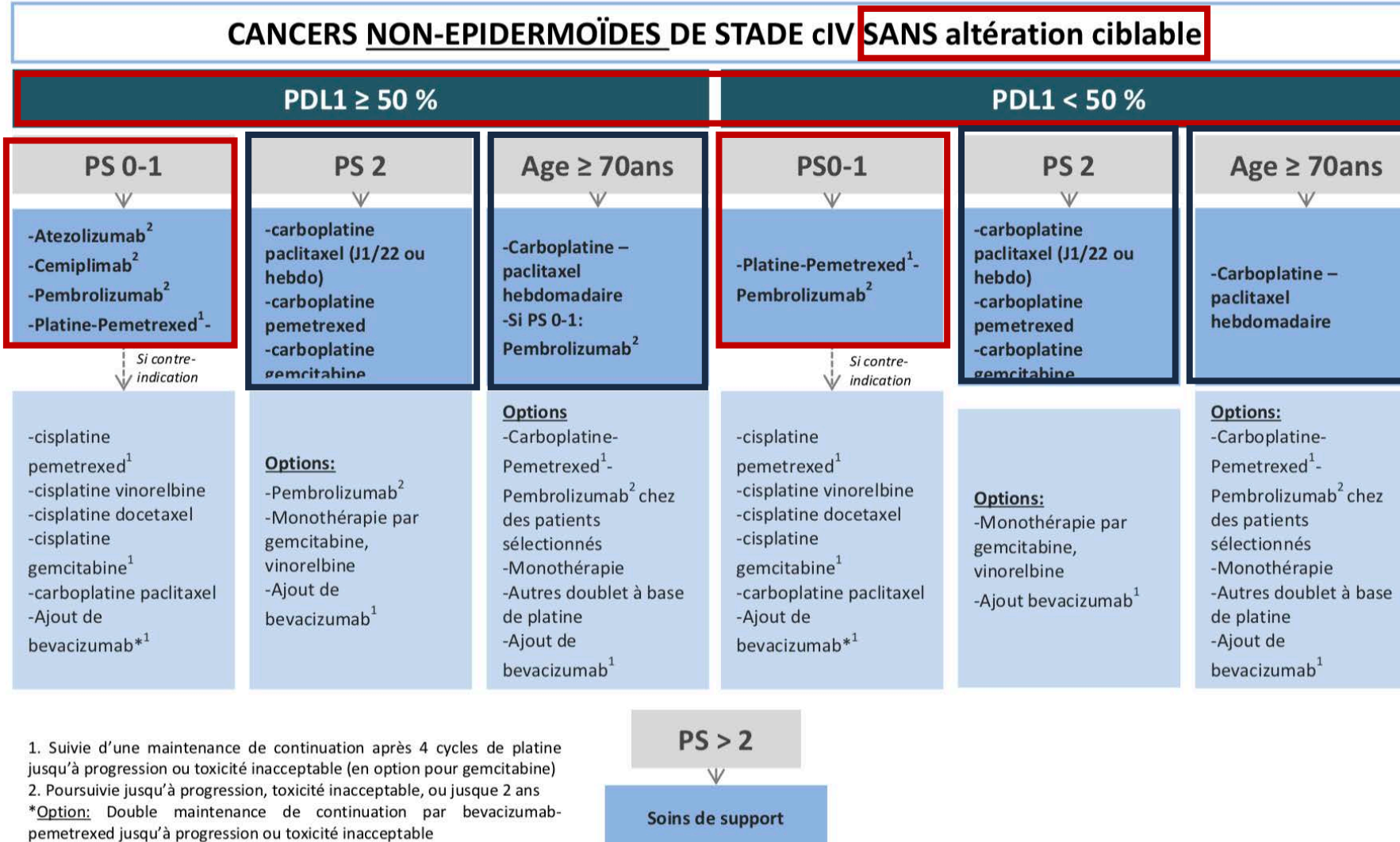
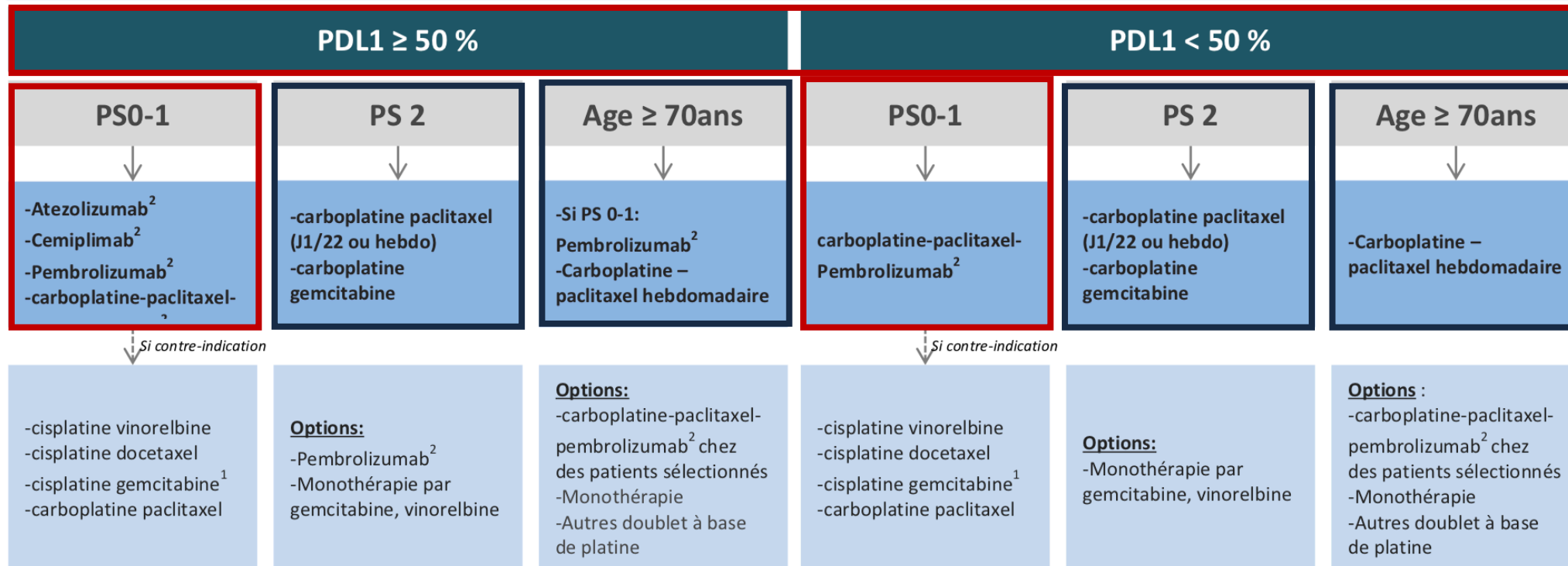


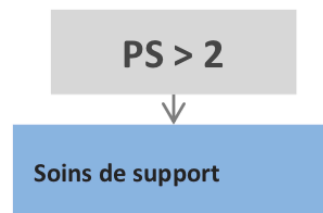
Figure 12 – Arbre décisionnel pour les carcinomes NON épidermoïdes de stade IV.



CANCERS EPIDERMOÏDES DE STADE cIV SANS altération ciblable



1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)
2. Poursuivie jusqu'à progression, toxicité inacceptable, ou jusque 2 ans



L'ensemble des patients bénéficie t'il des progrès?

Tout les patients ?

	KBP-2000						KBP-2010						KBP-2020					
	Total		Men		Women		Total		Men		Women		Total		Men		Women	
	n (%)	95%CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Age (years)	5667		4763		904		7051		5340		1711		8999		5885		3114	
<i>Mean +/- SD [Median ; Q1-Q3]</i>	64.6±11.5 [65.4 ; 56.0-73.3]		64.6±11.1 [65.4 ; 56.3-73.0]		64.1±13.3 [65.9 ; 53.3-74.6]		65.5±11.3 [65 ; 57-75]		65.8±10.8 [65 ; 58 - 74]		64.8±12.8 [64 ; 55-76]		67.8±10.3 [68.0 ; 61.3-74.6]		68.3±10.1 [68.6 ; 62.1-74.8]		66.9±10.8 [66.8 ; 59.7-74.1]	
	n=5664		n=4760		n=904		n=7051		n=5340		n=1711		n=8999		n=5885		n=3114	
≤ 50	698 (12.3)	[11.5 - 13.2]	529 (11.1)	[10.2 - 12.1]	169 (18.7)	[16.1 - 21.3]	615 (8.7)	[8.1 - 9.4]	385 (7.2)	[6.5 - 7.9]	230 (13.4)	[11.9 - 15.2]	428 (4.8)	[4.3 - 5.2]	252 (4.3)	[3.8 - 4.8]	176 (5.7)	[4.9 - 6.5]
51-60	1235 (21.8)	[20.8 - 22.9]	1078 (22.6)	[21.5 - 23.9]	157 (17.4)	[15.0 - 20.0]	1899 (26.9)	[25.9 - 28.0]	1431 (26.8)	[25.6 - 28.0]	468 (27.4)	[25.3 - 29.5]	1491 (16.6)	[15.8 - 17.4]	862 (14.6)	[13.8 - 15.6]	629 (20.2)	[18.8 - 21.7]
61-70	1714 (30.3)	[29.1 - 31.5]	1487 (31.2)	[29.9 - 32.6]	227 (25.1)	[22.4 - 28.2]	2066 (29.3)	[28.2 - 30.4]	1655 (31.0)	[29.8 - 32.3]	411 (24.0)	[22.0 - 26.1]	3297 (36.6)	[35.6 - 37.6]	2177 (37.0)	[35.8 - 38.2]	1120 (36.0)	[34.3 - 37.7]
71-80	1594 (28.1)	[27.0 - 29.3]	1331 (28.0)	[26.7 - 29.3]	263 (29.1)	[26.2 - 32.2]	1732 (24.6)	[23.6 - 25.6]	1355 (25.4)	[24.2 - 26.6]	377 (22.0)	[20.1 - 24.1]	2651 (29.5)	[28.5 - 30.4]	1837 (31.2)	[30.0 - 32.4]	814 (26.1)	[24.6 - 27.7]
>80	423 (7.5)	[6.8 - 8.2]	335 (7.0)	[6.3 - 7.8]	88 (9.7)	[7.9 - 11.9]	739 (10.5)	[9.8 - 11.2]	514 (9.6)	[8.9 - 10.5]	225 (13.2)	[11.6 - 14.9]	1132 (12.6)	[11.9 - 13.3]	757 (12.9)	[12.0 - 13.8]	375 (12.0)	[10.9 - 13.2]
PS at diagnosis	n=5656		n=4754		n=902		n=6976		n=5288		n=1688		n=8812		n=5760		n=3052	
PS0	1518 (26.8)	[25.7 - 28.0]	1254 (26.4)	[25.1 - 27.7]	264 (29.3)	[26.3 - 32.4]	1902 (27.3)	[26.2 - 28.3]	1427 (27.0)	[25.8 - 28.2]	475 (28.1)	[26.0 - 30.4]	2754 (31.3)	[30.3 - 32.2]	1718 (29.8)	[28.7 - 31.0]	1036 (33.9)	[32.3 - 35.7]
PS1	2131 (37.7)	[36.4 - 39.0]	1804 (37.9)	[36.6 - 39.3]	327 (36.3)	[33.1 - 39.5]	2904 (41.6)	[40.5 - 42.8]	2204 (41.7)	[40.3 - 43.0]	700 (41.5)	[39.1 - 43.9]	3820 (43.3)	[42.3 - 44.4]	2532 (44.0)	[42.7 - 45.3]	1288 (42.2)	[40.4 - 44.0]
PS2	1004 (17.8)	[16.8 - 18.8]	856 (18.0)	[16.9 - 19.1]	148 (16.4)	[14.1 - 19.0]	1284 (18.4)	[17.5 - 19.3]	987 (18.7)	[17.6 - 19.7]	297 (17.6)	[15.8 - 19.5]	1492 (16.9)	[16.2 - 17.7]	996 (17.3)	[16.3 - 18.3]	496 (16.3)	[15.0 - 17.6]
PS3	817 (14.4)	[13.5 - 15.4]	686 (14.4)	[13.4 - 15.5]	131 (14.5)	[12.3 - 17.0]	693 (9.9)	[9.2 - 10.7]	521 (9.9)	[9.1 - 10.7]	172 (10.2)	[8.8 - 11.8]	581 (6.6)	[6.1 - 7.1]	411 (7.1)	[6.5 - 7.8]	170 (5.6)	[4.8 - 6.5]
PS4	186 (3.3)	[2.8 - 3.8]	154 (3.2)	[2.8 - 3.8]	32 (3.5)	[2.5 - 5.0]	193 (2.8)	[2.4 - 3.2]	149 (2.8)	[2.4 - 3.3]	44 (2.6)	[1.9 - 3.5]	165 (1.9)	[1.6 - 2.2]	103 (1.8)	[1.5 - 2.2]	62 (2.0)	[1.6 - 2.6]

68 ans

PS ≥ 2
25%

L'ensemble des patients bénéficie t'il des progrès?

Mortalité précoce toujours élevée

	2000		2010		2020	
	1 Month % [95% CI]	3 Months % [95% CI]	1 Month % [95% CI]	3 Months % [95% CI]	1 Month % [95% CI]	3 Months % [95% CI]
NSCLC						
Localized	1.9 [1.1-2.8]	8.3 [6.6-10.0]	2.6 [1.6-3.5]	6.6 [5.1-8.1]	0.9 [0.5-1.4]	3.0 [2.1-3.8]
Locally advanced	7.0 [5.7-8.3]	20.2 [18.2-22.3]	5.3 [4.1-6.5]	13.8 [12.0-15.6]	3.0 [2.2-3.9]	9.6 [8.2-11.1]
Metastatic/disseminated	13.5 [11.9-15.0]	33.7 [31.5-35.8]	12.7 [11.6-13.8]	31.9 [30.3-33.4]	11.0 [10.0-11.9]	29.1 [27.7-30.4]
SCLC						
All stages	15.9 [13.5-18.2]	27.1 [24.1-29.9]	14.0 [11.8-16.2]	24.9 [22.1-27.6]	15.0 [12.8-17.0]	24.6 [22.0-27.0]


Table 4: Early mortality in lung cancer, non-small-cell lung cancer according to stage and small cell lung cancer.

^aMortality (%), with 95% CI.

^bNSCLC, non-small-cell lung cancer. SCLC, small-cell lung cancer. CI, confidence interval.



Algorithme du traitement de premiere ligne CBNPC stade IV sans Addiction oncogenique ciblable

- PDL 1
 - Histologie
 - PS
 - Age
- 

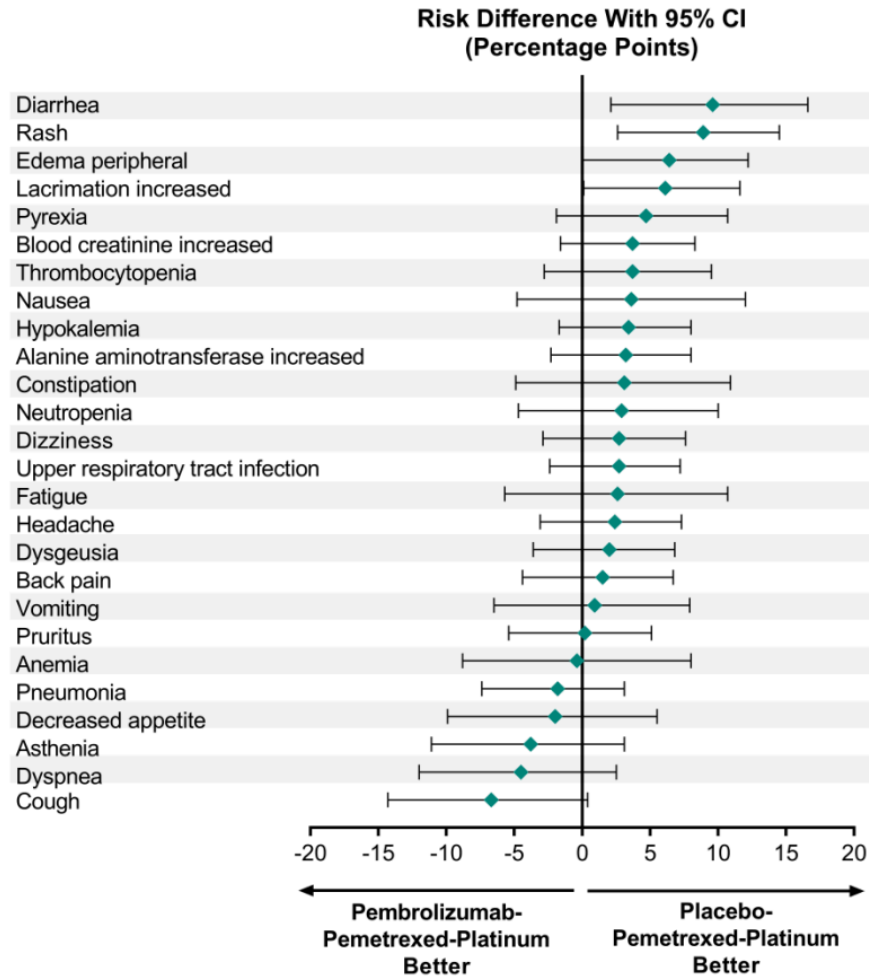
PDL 1 : biomarqueur imparfait

- Taux de PD-L1 par les cellules tumorales : corrélation à la probabilité de réponse, bénéfice de survie aux anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie en seconde ligne
- Minorité de patients répondent aux anti-PD-1/PD-L1
- Absence d'expression de PD-L1 concernant environ un tiers des CBNPC n'exclut cependant pas une réponse au traitement (risque de progression précoce important)
- Valeur prédictive positive d'une forte expression de PD-L1 pour la réponse aux anti-PD(L)-1 :45 % en 1re ligne
 - possibilité d'une expression « oncogénique » liée à la dérégulation de l'expression de PD-L1 indépendamment de toute réponse immunitaire anti-tumorale.

Chimiotherapie-immunotherapie tolérance ?

Table 2. Adverse Events of Any Cause in the As-Treated Population.*

Event	Pembrolizumab Combination (N=405)		Placebo Combination (N=202)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	404 (99.8)	272 (67.2)	200 (99.0)	133 (65.8)
Event leading to discontinuation of all treatment†	56 (13.8)	48 (11.9)	16 (7.9)	14 (6.9)
Event leading to discontinuation of any treatment component‡	112 (27.7)	81 (20.0)	30 (14.9)	22 (10.9)
Discontinuation of pembrolizumab or placebo	82 (20.2)	64 (15.8)	21 (10.4)	17 (8.4)
Discontinuation of pemetrexed	93 (23.0)	69 (17.0)	23 (11.4)	17 (8.4)
Discontinuation of platinum-based drug	31 (7.7)	27 (6.7)	12 (5.9)	10 (5.0)
Event leading to death§	27 (6.7)	27 (6.7)	12 (5.9)	12 (5.9)
Event occurring in ≥15% of patients in either group¶				
Nausea	225 (55.6)	14 (3.5)	105 (52.0)	7 (3.5)
Anemia	187 (46.2)	66 (16.3)	94 (46.5)	31 (15.3)
Fatigue	165 (40.7)	23 (5.7)	77 (38.1)	5 (2.5)
Constipation	141 (34.8)	4 (1.0)	64 (31.7)	1 (0.5)
Diarrhea	125 (30.9)	21 (5.2)	43 (21.3)	6 (3.0)
Decreased appetite	114 (28.1)	6 (1.5)	61 (30.2)	1 (0.5)
Neutropenia	110 (27.2)	64 (15.8)	49 (24.3)	24 (11.9)
Vomiting	98 (24.2)	15 (3.7)	47 (23.3)	6 (3.0)
Cough	87 (21.5)	0	57 (28.2)	0
Dyspnea	86 (21.2)	15 (3.7)	52 (25.7)	11 (5.4)
Asthenia	83 (20.5)	25 (6.2)	49 (24.3)	7 (3.5)
Rash	82 (20.2)	7 (1.7)	23 (11.4)	3 (1.5)
Pyrexia	79 (19.5)	1 (0.2)	30 (14.9)	0
Peripheral edema	78 (19.3)	1 (0.2)	26 (12.9)	0
Thrombocytopenia	73 (18.0)	32 (7.9)	29 (14.4)	14 (6.9)
Increased lacrimation	69 (17.0)	0	22 (10.9)	0



Amélioration

PISTE ? : Meilleure personnalisation du Traitement

- Intensification du traitement d'induction
- Meilleure sélection des patients :
 - PDL 1
 - histologie
 - Age
 - PS
 - Métastases cérébrales
 - Co mutation
 - Nouveaux bio-marqueurs

Amélioration Possible

Intensification du traitement d'induction

- Double immunothérapie + chimiothérapie
 - Etude Poseidon
 - Etude 9LA
- Double immunothérapie seule

ChT +double immunothérapie

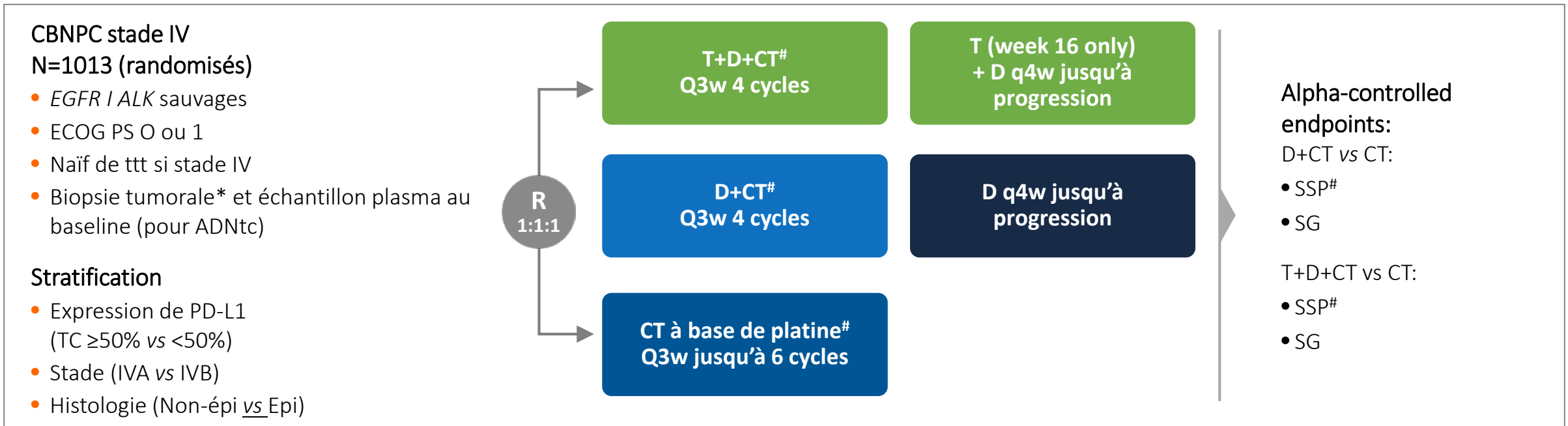
- Etude POSEIDON :Durvalumab ± Trémélimumab + Chimiothérapie en 1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques

Phase 3, randomisée, multicentrique CBNPC L1

Durvalumab 1500mg ± limited-course tremelimumab 75mg + CT q3w pour 4 cycles

1 dose additionnelle de trémélimumab post-CT (sem.16; 5^e dose)

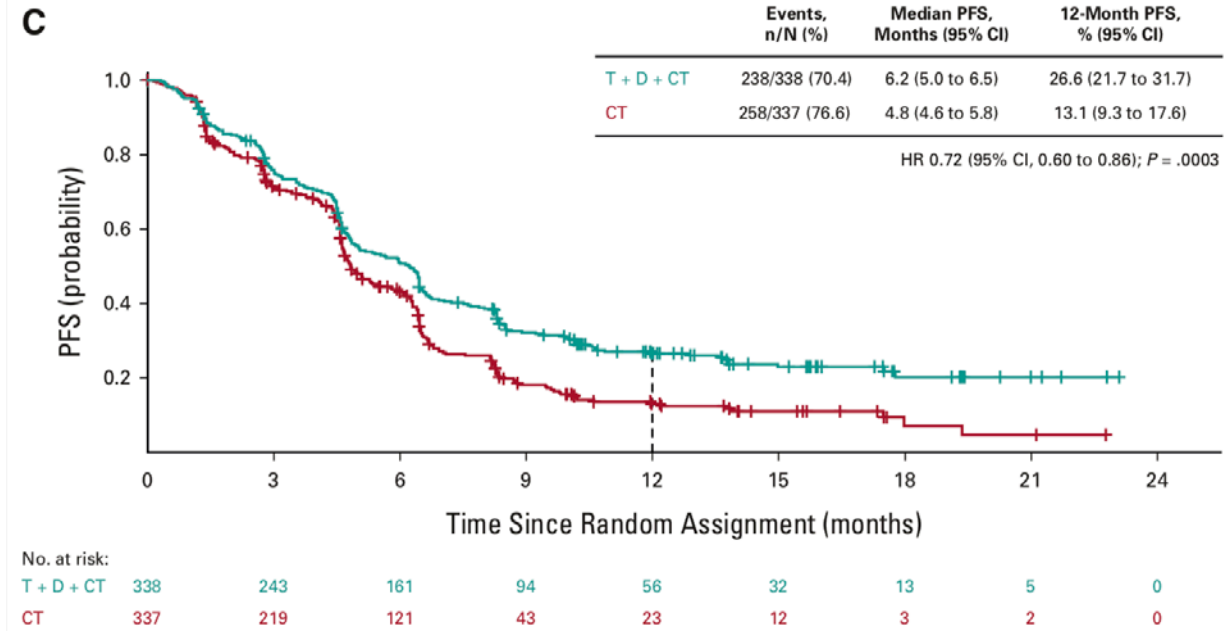
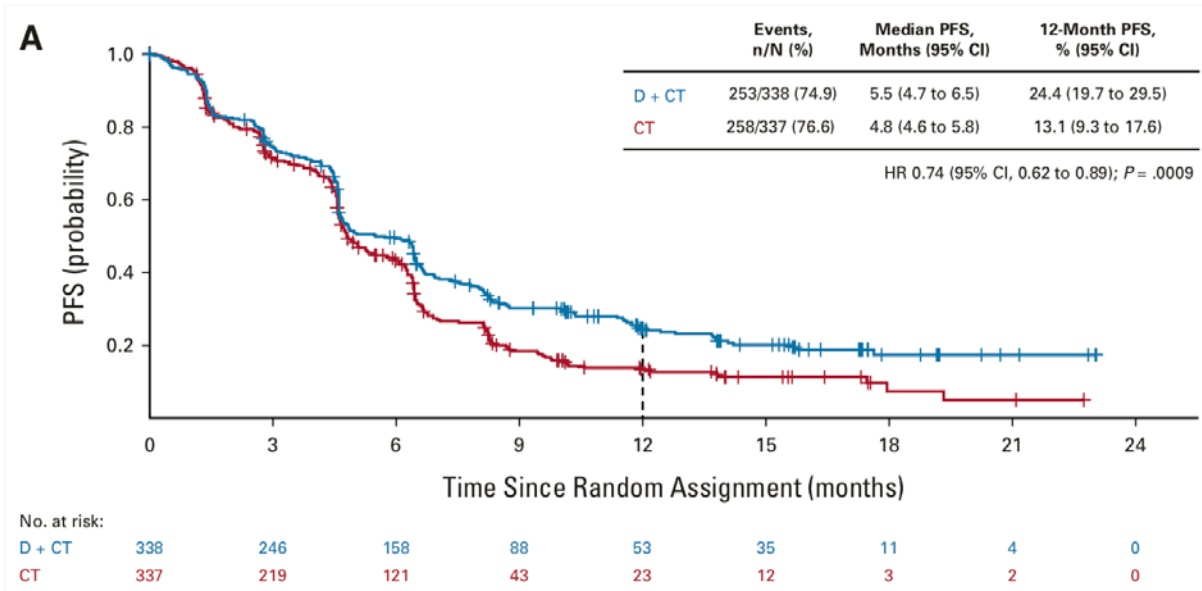
Suivi de **durvalumab toutes les 4 semaines en maintenance** jusqu'à progression, et pemetrexed optionnel q4wi[&]



Poseidon : Caractéristique clinique

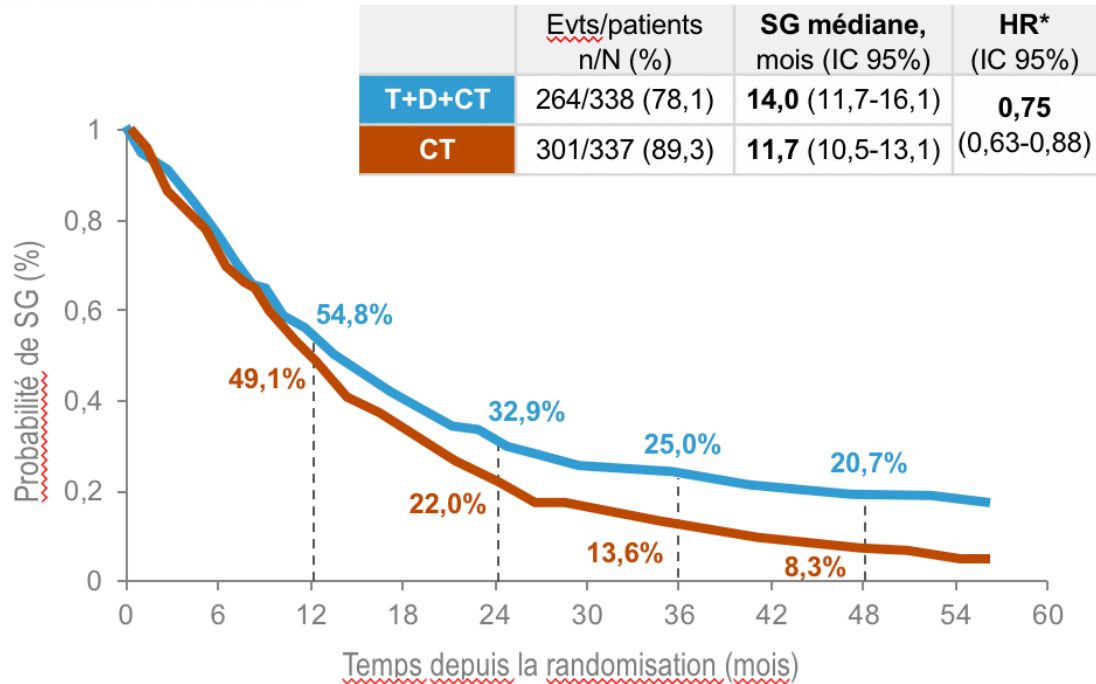
Characteristic	T + D + CT (n = 338)	D + CT (n = 338)	CT (n = 337)
Median age, years (range)	63.0 (27-87)	64.5 (32-87)	64.0 (32-84)
Sex, No. (%)			
Male	269 (79.6)	253 (74.9)	248 (73.6)
Female	69 (20.4)	85 (25.1)	89 (26.4)
Smoking history, No. (%)			
Current smoker	84 (24.9)	64 (18.9)	66 (19.6)
Former smoker	195 (57.7)	190 (56.2)	191 (56.7)
Never smoker	59 (17.5)	84 (24.9)	79 (23.4)
Missing	0	0	1 (0.3)
PD-L1 expression status, No. (%)			
TC ≥ 50%	101 (29.9)	94 (27.8)	97 (28.8)
TC < 50%	237 (70.1)	243 (71.9)	240 (71.2)
TC ≥ 1%	213 (63.0)	224 (66.3)	207 (61.4)
TC < 1%	125 (37.0)	113 (33.4)	130 (38.6)
Missing	0	1 (0.3)	0
CNS metastases, No. (%)	33 (9.8)	28 (8.3)	45 (13.4)
Liver metastases, No. (%)	69 (20.4)	62 (18.3)	80 (23.7)

Poseidon: Survie sans progression



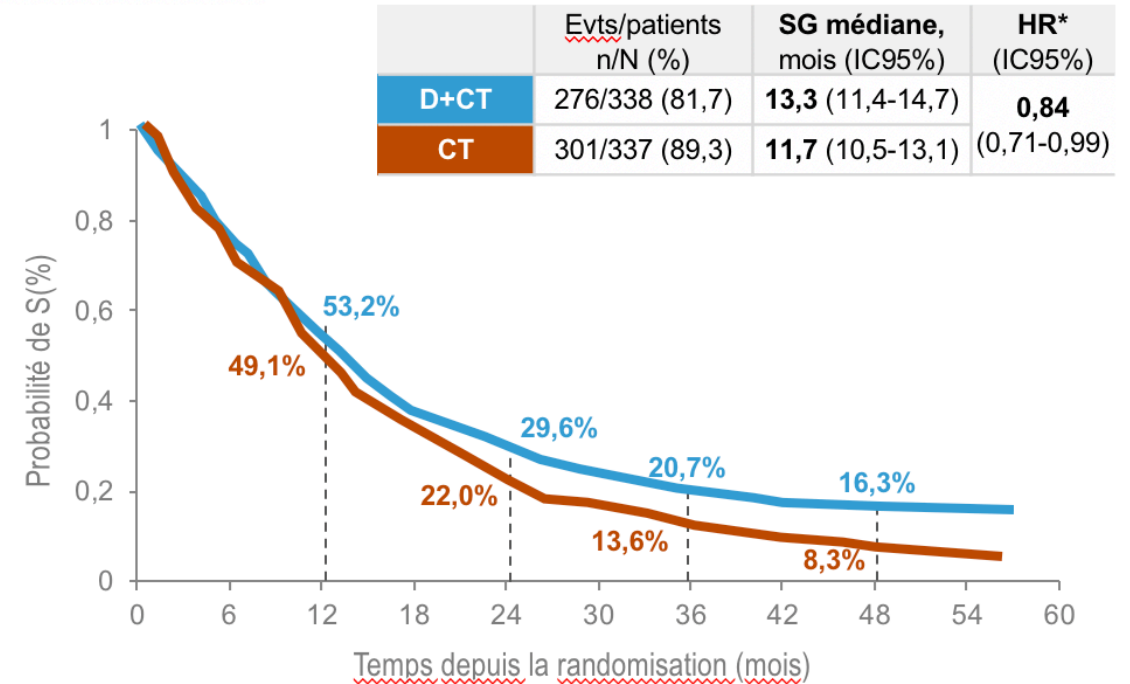
Poseidon : Survie Globale

T+D+CT vs CT



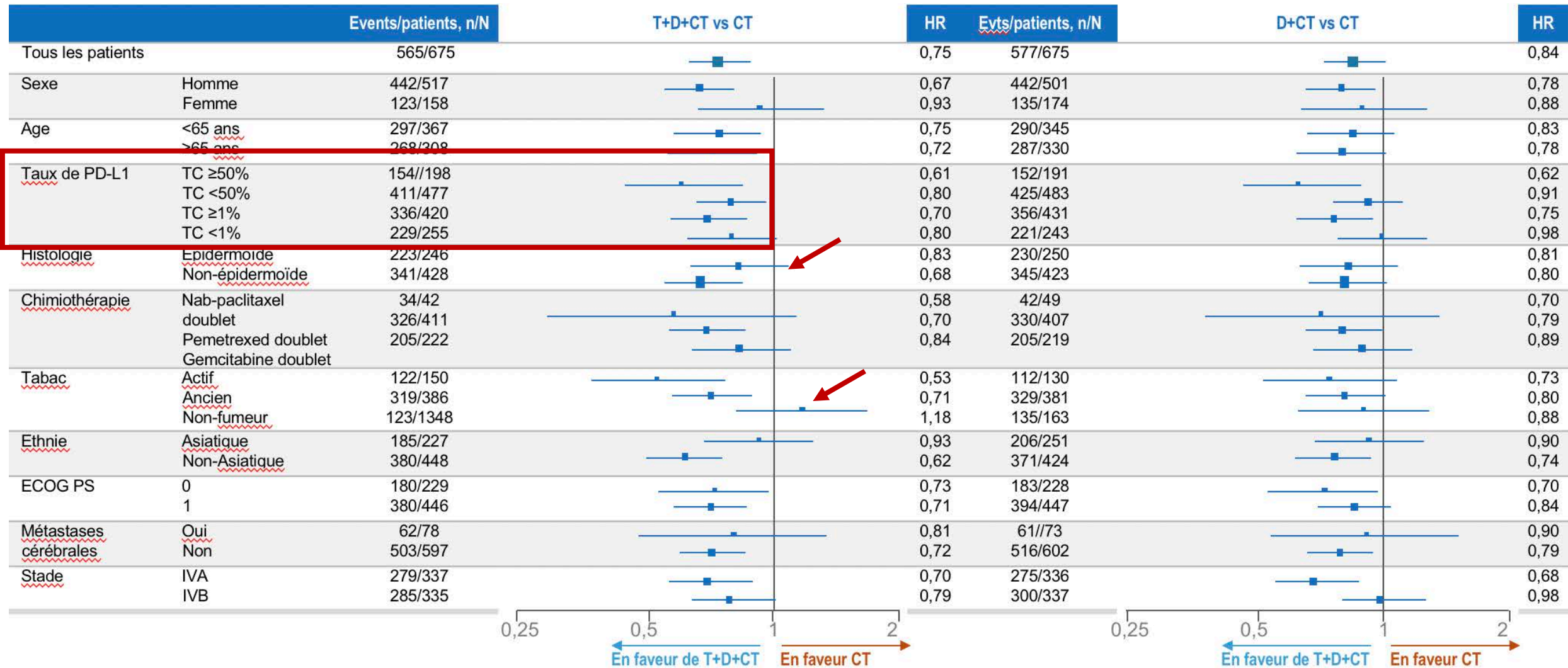
Nb à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T+D+CT	338	256	183	137	109	89	83	70	32	6	0
CT	337	236	160	111	71	51	42	31	14	5	0

D+CT vs CT



Nb à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T+D+CT	338	247	176	126	97	81	67	57	26	5	0
CT	337	236	160	111	71	51	42	31	14	5	0

Poseidon analyse de sous groupe



Poseidon : Toxicité

TABLE 2. Adverse Events in the Safety Population

Event	T + D + CT (n = 330)		D + CT (n = 334)		CT (n = 333)	
	Any Grade	Maximum Grade 3/4	Any Grade	Maximum Grade 3/4	Any Grade	Maximum Grade 3/4
Treatment-related ^a						
Any event, No. (%)	306 (92.7)	171 (51.8)	296 (88.6)	149 (44.6)	298 (89.5)	148 (44.4)
Any serious event, No. (%)	91 (27.6)	70 (21.2)	65 (19.5)	48 (14.4)	59 (17.7)	44 (13.2)
Any event leading to discontinuation, ^b No. (%)	51 (15.5)	31 (9.4)	47 (14.1)	24 (7.2)	33 (9.9)	14 (4.2)
Any event leading to death, ^c No. (%)	11 (3.3)	—	7 (2.1)	—	8 (2.4)	—
Immune-mediated (grouped terms) ^e						
Any event, No. (%)	111 (33.6)	33 (10.0)	64 (19.2)	23 (6.9)	17 (5.1)	5 (1.5)
Any serious event, No. (%)	32 (9.7)	25 (7.6)	20 (6.0)	16 (4.8)	4 (1.2)	3 (0.9)
Any event leading to discontinuation, ^b No. (%)	19 (5.8)	12 (3.6)	14 (4.2)	10 (3.0)	2 (0.6)	2 (0.6)

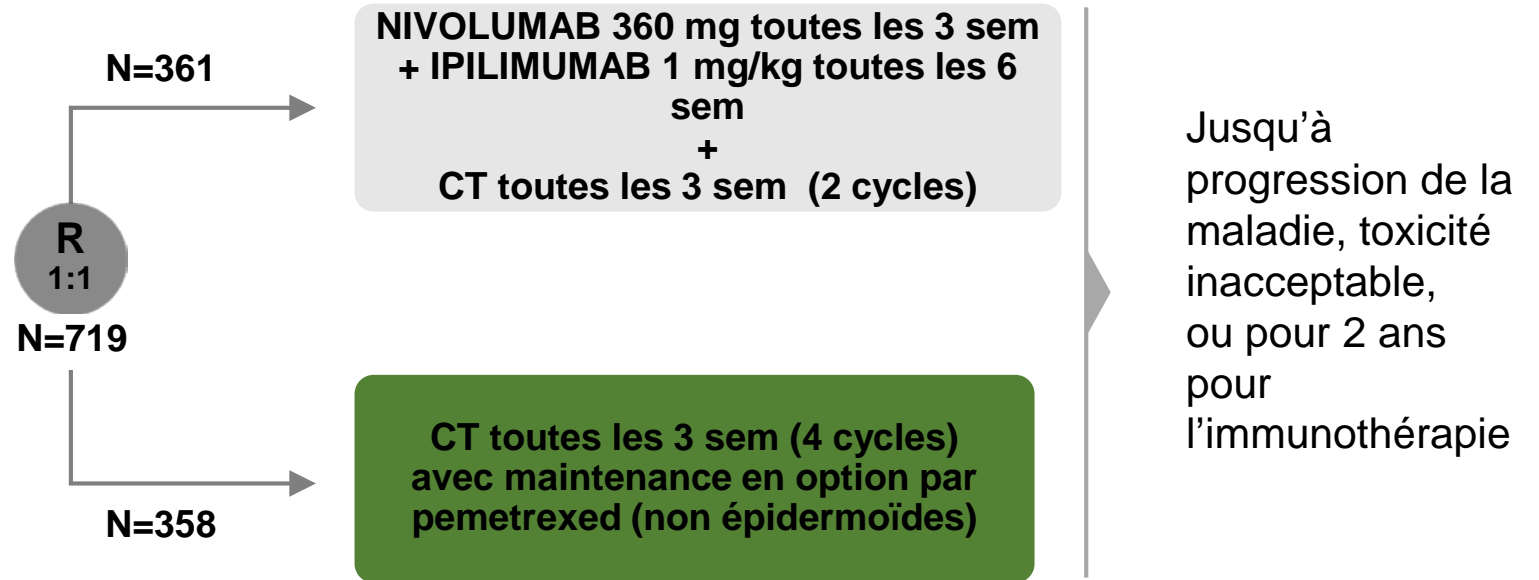
ChT +double immunothérapie

Etude 9LA: Association nivolumab + ipilimumab + 2 cycles de chimiothérapie versus chimiothérapie (4 cycles) en 1^{ère} ligne du CBNPC de stade avancé

Critères d'éligibilité

- CBNPC Stade IV ou en rechute
- Pas de traitement systémique antérieur
- Pas de mutations d'EGFR ni altérations de ALK connues
- ECOG PS 0-1

Stratification selon
Expression PD-L1 (<1% vs ≥ 1%),
genre, et histologie (épidermoïde vs non
épidermoïde)



Objectif principal :

- SG

Objectifs secondaires :

- SSP par Comité de revue indépendant en aveugle
- Taux de réponse Objective par Comité de revue indépendant en aveugle
- Efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1

Critère exploratoire:

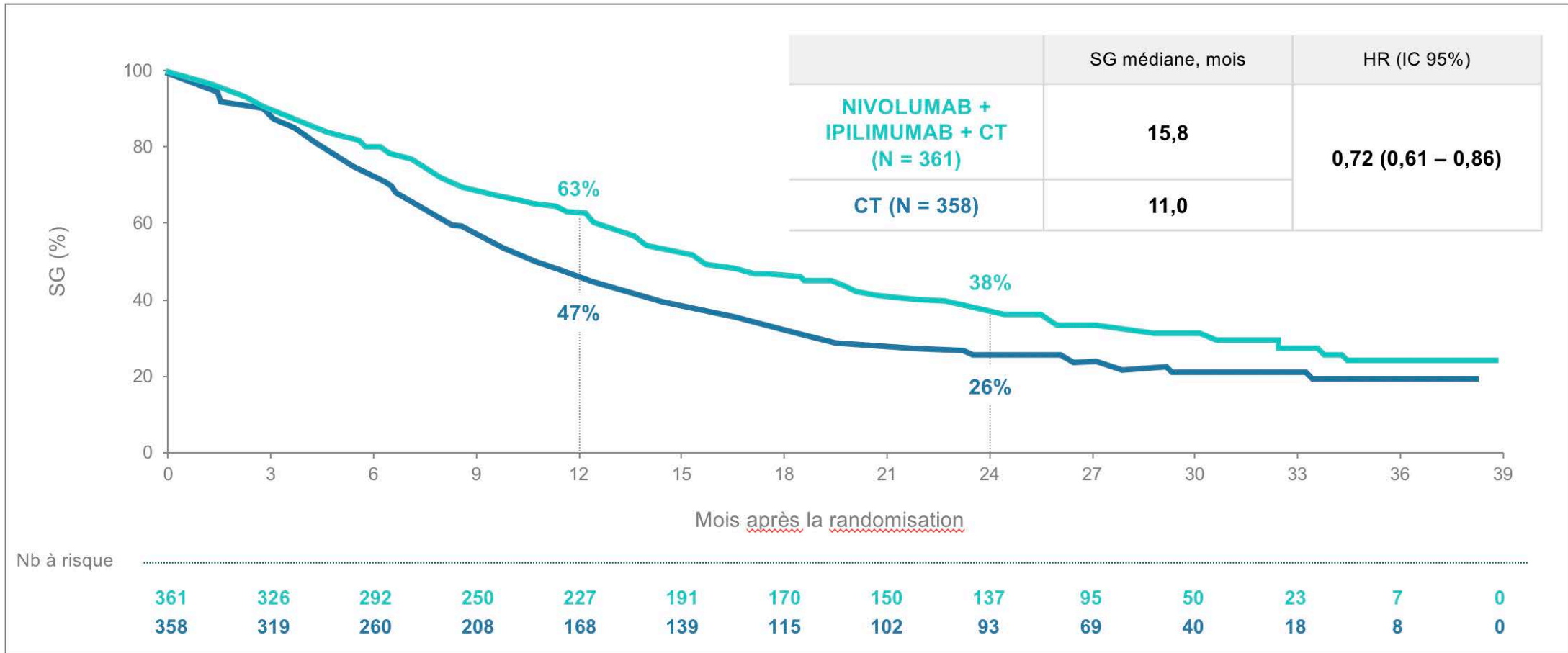
- Tolérance

9LA : caractéristique clinique

	Nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy group (n=361)	Chemotherapy group (n=358)
Age, years	65.0 (59.0–70.0)	65.0 (58.0–70.0)
<65	176 (49%)	178 (50%)
≥65 to <75	148 (41%)	147 (41%)
≥75	37 (10%)	33 (9%)
Sex		
Male	252 (70%)	252 (70%)
Female	109 (30%)	106 (30%)
Region		
North America	36 (10%)	28 (8%)
Europe	212 (59%)	213 (60%)
Asia	28 (8%)	30 (8%)
Rest of world*	85 (24%)	87 (24%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status†		
0	113 (31%)	112 (31%)
1	247 (68%)	245 (68%)
Smoking status		
Never smoked	46 (13%)	52 (14%)
Current or former smoker	315 (87%)	306 (86%)
Tumour histological type		
Squamous	113 (31%)	111 (31%)
Non-squamous	248 (69%)	247 (69%)
Liver metastasis	68 (19%)	86 (24%)
Bone metastasis	97 (27%)	110 (31%)
CNS metastasis	64 (18%)	58 (16%)
PD-L1 status‡		
Quantifiable	338 (94%)	333 (93%)
<1%	135 (40%)	129 (39%)
≥1%	203 (60%)	204 (61%)
1–49%	127 (38%)	106 (32%)
≥50%	76 (22%)	98 (29%)

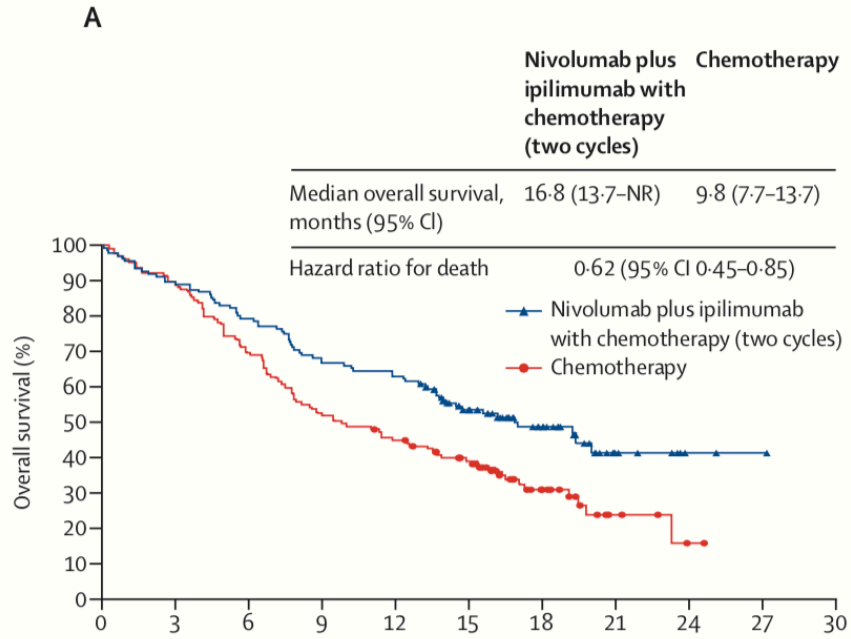


9LA : survie globale



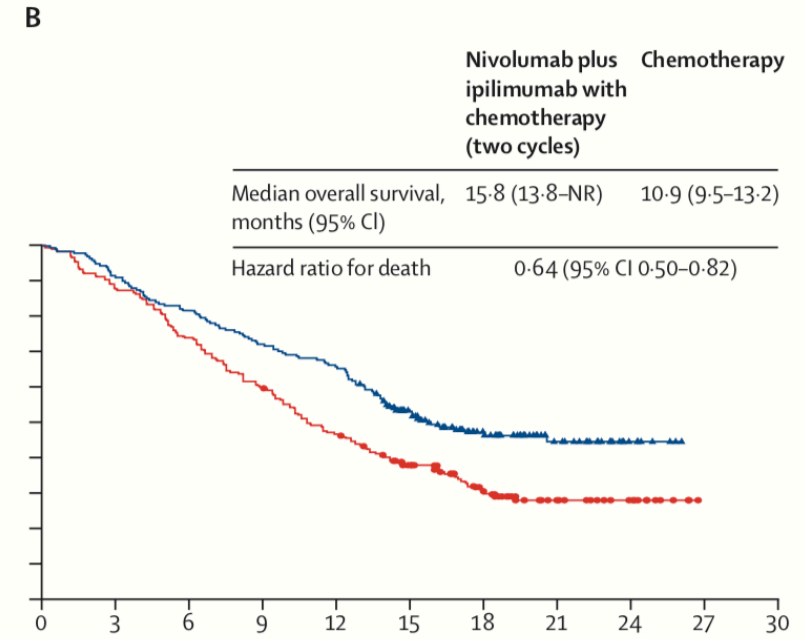
9LA :Survie globale selon PDL 1

PDL1 <1%



	Number at risk (number censored)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy (two cycles)	135 (0)	120 (0)	107 (0)	90 (0)	85 (0)	53 (20)	31 (38)	8 (58)	2 (64)	1 (65)	0 (66)
Chemotherapy	129 (0)	116 (0)	90 (0)	68 (0)	57 (1)	43 (8)	19 (25)	5 (36)	1 (39)	0 (40)	0 (40)

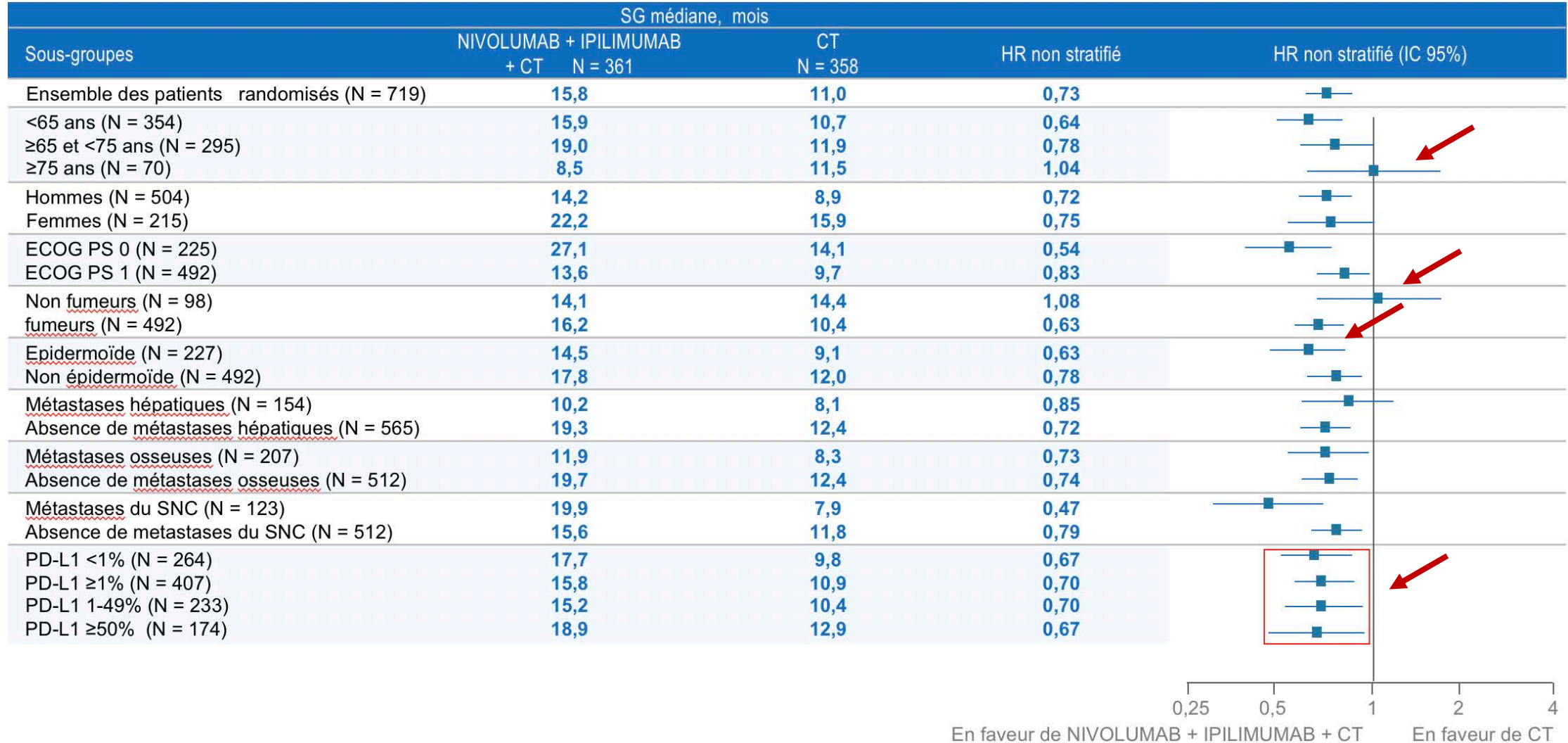
PDL1 > 1%



	Number at risk (number censored)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy (two cycles)	203 (0)	185 (0)	166 (0)	147 (0)	133 (0)	92 (17)	52 (48)	25 (73)	8 (90)	0 (98)	0 (98)
Chemotherapy	204 (0)	179 (0)	151 (0)	122 (0)	95 (1)	64 (15)	42 (26)	19 (46)	10 (55)	0 (65)	0 (65)

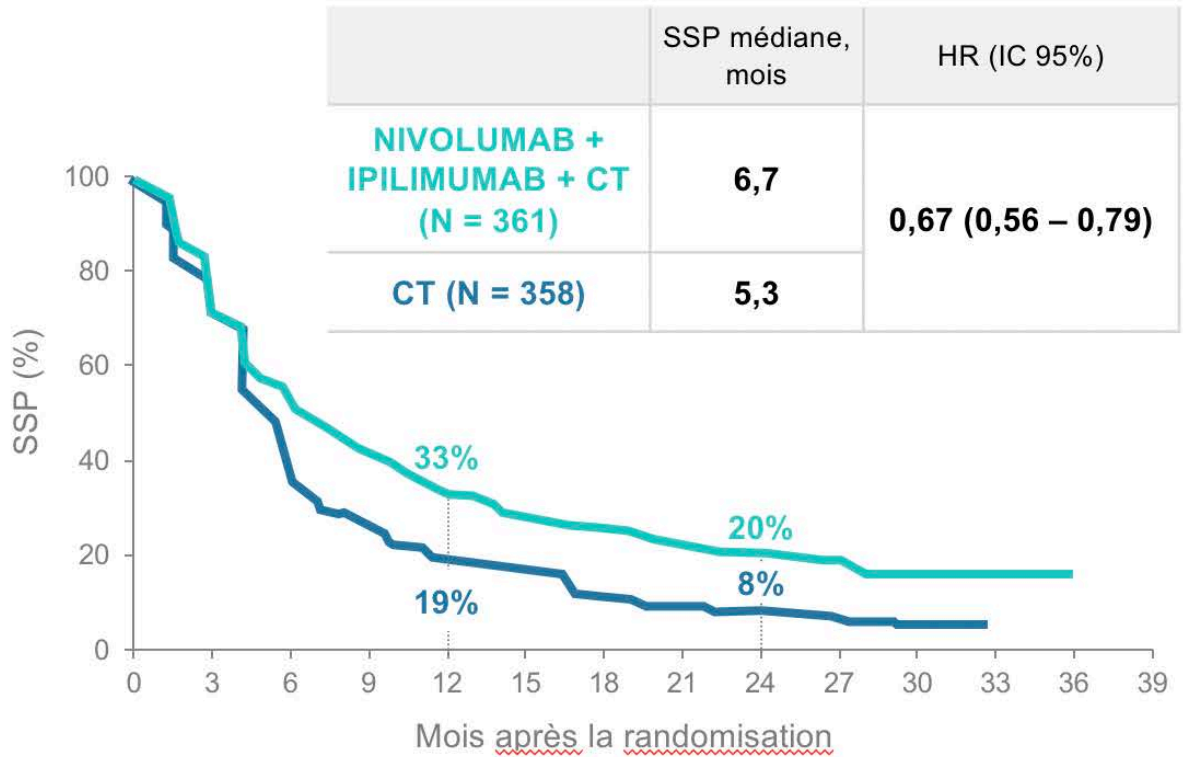
9LA : analyse de sous groupe

Survie globale



9LA: survie sans progression

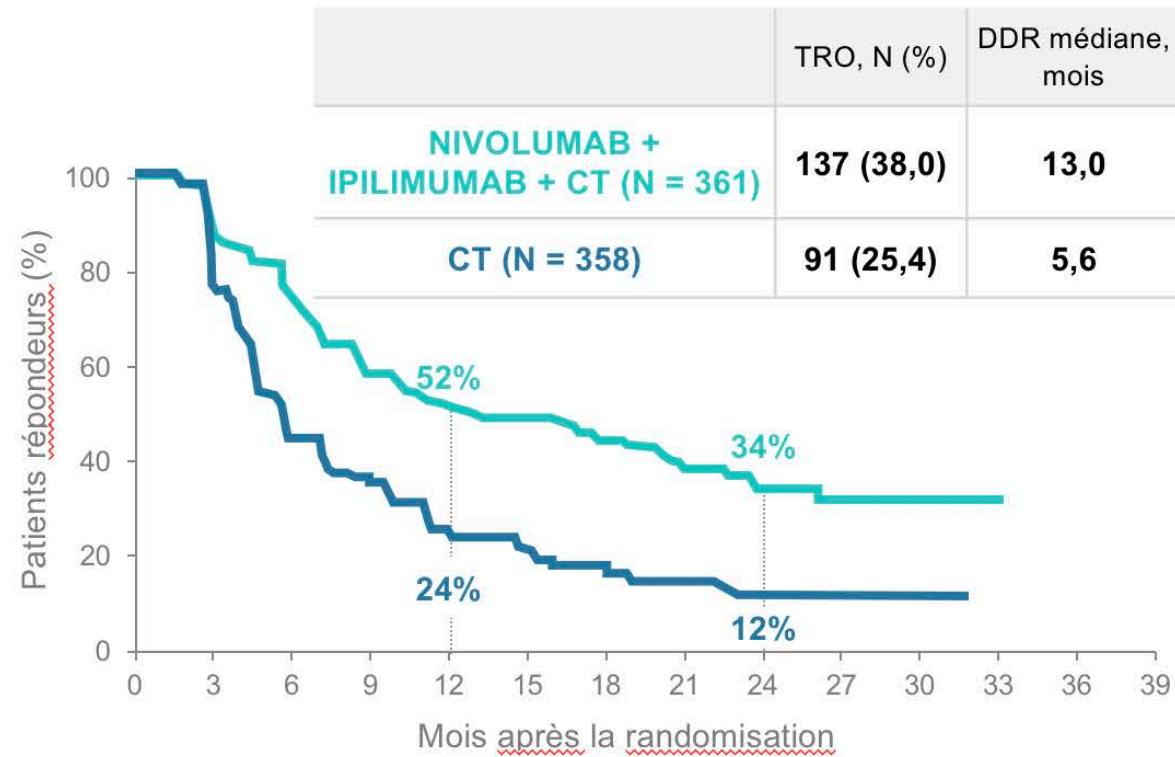
SSP



Nb à risque

361	252	170	134	103	85	77	66	54	29	12	6	1	0
358	232	107	72	49	44	26	22	17	12	3	0	0	0

Durée de réponse (DDR)



Nb à risque

137	116	97	75	62	59	50	35	17	7	4	2	0	0
91	70	38	30	19	16	12	10	5	3	1	0	0	0

9LA: toxicité

	Nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy group (n=358)			Chemotherapy group (n=349)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any	159 (44%)	124 (35%)	44 (12%)	171 (49%)	111 (32%)	21 (6%)
Nausea	91 (25%)	5 (1%)	0	122 (35%)	3 (1%)	0
Asthenia	72 (20%)	3 (1%)	0	54 (16%)	8 (2%)	0
Pruritus	72 (20%)	3 (1%)	0	6 (2%)	0	0
Anaemia	62 (17%)	20 (6%)	1 (<1%)	82 (24%)	50 (14%)	0
Diarrhoea	60 (17%)	13 (4%)	1 (<1%)	39 (11%)	2 (1%)	0
Rash	61 (17%)	6 (2%)	0	11 (3%)	0	0
Hypothyroidism	56 (16%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
Fatigue	53 (15%)	8 (2%)	0	36 (10%)	2 (1%)	0
Decreased appetite	55 (15%)	4 (1%)	0	51 (15%)	4 (1%)	0
Vomiting	42 (12%)	6 (2%)	0	47 (14%)	5 (1%)	0
Constipation	32 (9%)	0	0	40 (12%)	0	0
Increased lipase	4 (1%)	17 (5%)	5 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
Neutropenia	11 (3%)	14 (4%)	10 (3%)	27 (8%)	26 (7%)	6 (2%)
Increased amylase	11 (3%)	10 (3%)	1 (<1%)	6 (2%)	0	0
Febrile neutropenia	0	9 (2%)	5 (1%)	1 (<1%)	7 (2%)	3 (1%)
Decreased neutrophil count	5 (1%)	6 (2%)	6 (2%)	4 (1%)	5 (1%)	4 (1%)
Thrombocytopenia	7 (2%)	5 (1%)	5 (1%)	25 (7%)	6 (2%)	3 (1%)
Maculo-papular rash	14 (4%)	5 (1%)	0	3 (1%)	1 (<1%)	0
Colitis	6 (2%)	5 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
Increased alanine aminotransferase	19 (5%)	5 (1%)	0	12 (3%)	2 (1%)	0
Dehydration	6 (2%)	5 (1%)	0	5 (1%)	2 (1%)	0
Hepatotoxicity	5 (1%)	5 (1%)	0	2 (1%)	0	0
Decreased white blood cell count	7 (2%)	5 (1%)	0	6 (2%)	2 (1%)	0
Decreased platelet count	6 (2%)	2 (1%)	0	11 (3%)	5 (1%)	0
Adrenal insufficiency	8 (2%)	4 (1%)	0	0	0	0

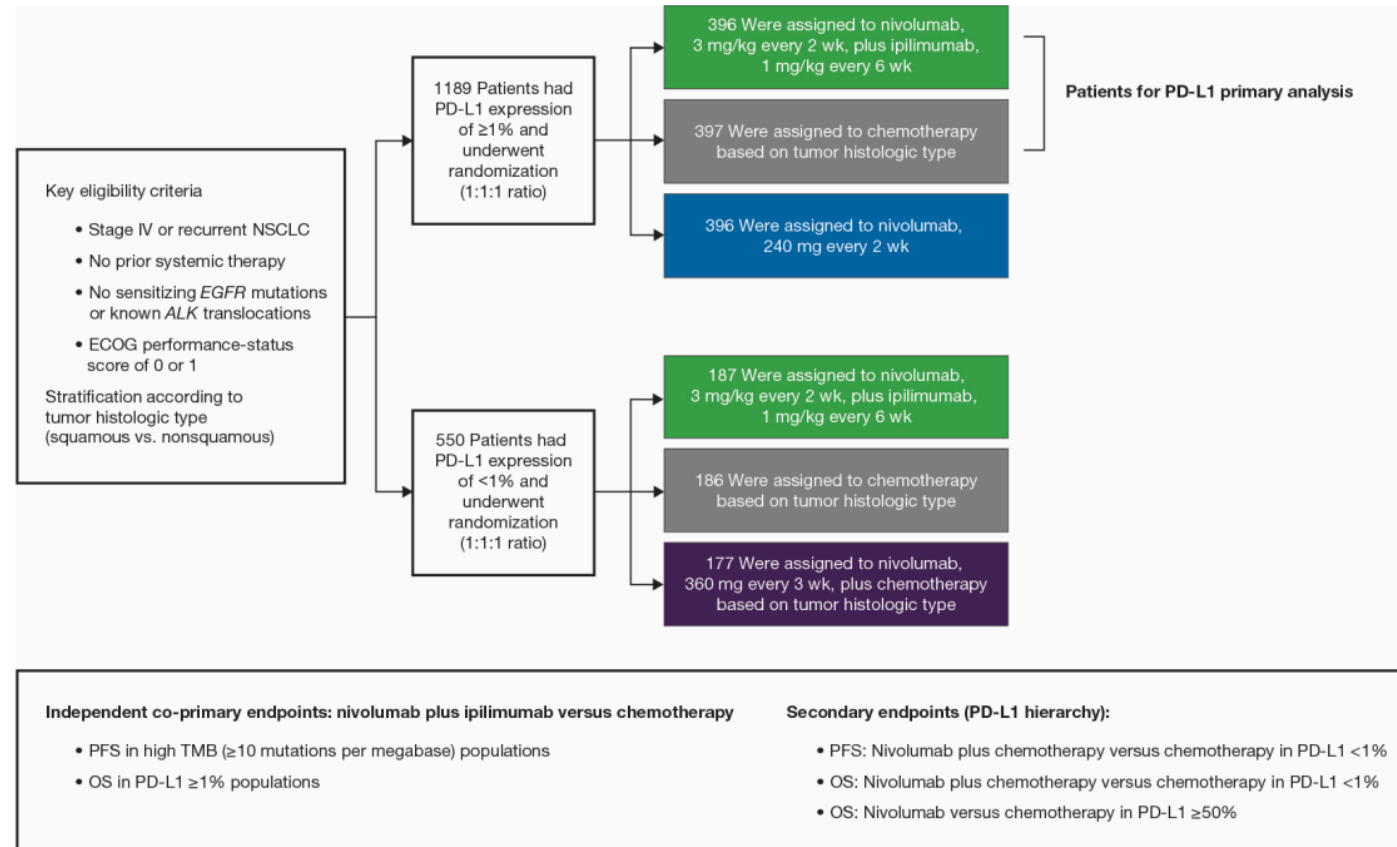
Data are n (%). Grade 1-2 treatment-related adverse events with an incidence of at least 10% in either group, and grade 3-4 events with an incidence of at least 1% in either group are shown. All grade 3 and 4 events are listed in the appendix (pp 20-23). Treatment-related adverse events included those reported between the first dose of study drug and 30 days after the last dose of study drug. According to the study sponsor practice, only events that led to death within 24 h were documented as grade 5 and are reported as deaths in the main text Results section. Events leading to death more than 24 h after onset are reported with the worst grade before death.

Table 3: Treatment-related adverse events in all treated patients

Els liés au traitement, %	NIVOLUMAB + IPILIMUMAB + CT (N = 358)		CT (N = 349)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Ensemble des Els liés au traitement	92	48	88	38
Els liés au traitement conduisant à l'arrêt d'un composant du traitement	22	18	8	5
Els liés au traitement conduisant à l'arrêt de tous les composants du traitement	17	14	6	3
Els liés au traitement sévères	30	26	18	15
Décès toxiques	2		2	

Double ICI: Checkmate 227

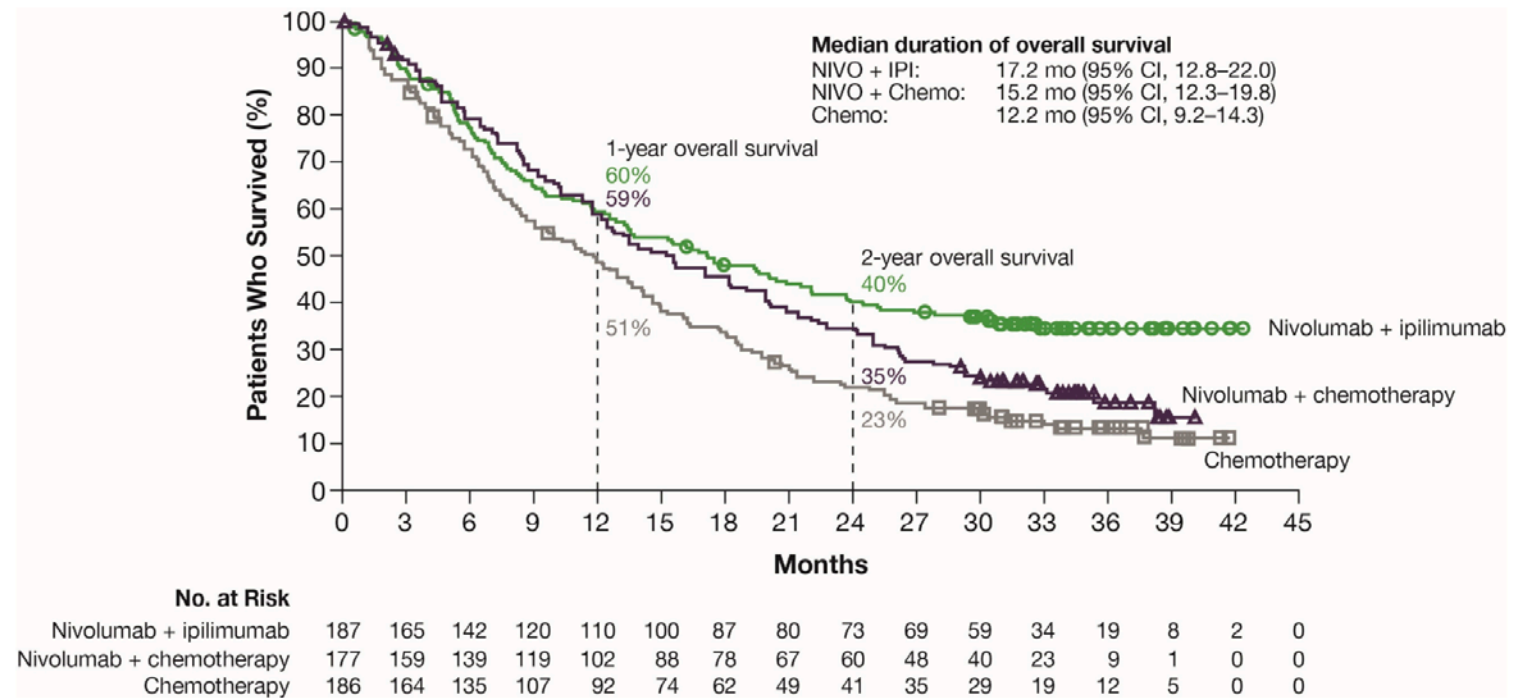
Figure S1. Study Design.



Double ICI :Checkmate 227

Figure S6. Efficacy Outcomes in Patients With Tumor PD-L1 Expression <1%: Overall Survival* (A), Progression-free Survival* (B) and Duration of Response (C) with Nivolumab plus Ipilimumab[†], Nivolumab plus Histology-based Chemotherapy[‡], and Histology-based Chemotherapy

A



Intensification du traitement d'induction

Double immunothérapie + chimiothérapie

- Intérêt possible si PDL 1 négatifs
 - Absence de signal de bénéfice supplémentaire chez les patients PDL1 +
 - majoration toxicité
 - Double immunothérapie
- Possible intérêt PDL1 négatif

PDL 1 > 50 % : intensification

Tableau 1. Études comparant les anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie dans les CBNPC avec expression de PD-L1 ≥ 50 %.

Étude	Histologie	Traitement	N	Médiane SSP (mois)	HR pour la SSP (IC 95 %)	Médiane survie (mois)	HR pour la survie (IC 95 %)
Keynote 024 [14]	CBNPC PD-L1 ≥ 50 %	Pembrolizumab	154	7,7	0,50 (0,39-0,65)	26,3	0,62 (0,48-0,81)
		Chimiothérapie	151	5,5		13,4	
Keynote 042 [15]	CBNPC PD-L1 ≥ 50 % (sous-groupe)	Pembrolizumab	299	6,5	0,85 (0,72-1,02)	20,0	0,68 (0,67-0,82)
		Chimiothérapie	300	6,5		12,2	
IMPower 110 [17]	CBNPC TC3 ou IC3	Atézolizumab	107	8,2	0,59 (0,43-0,81)	20,2	0,76 (0,54-1,09)
		Chimiothérapie	98	5,0		14,7	-
Empower Lung-1 [18]	CBNPC Fumeurs Ex-fumeurs PD-L1 ≥ 50 %*	Cemiplimab	356	6,7	0,67 (0,56-0,79)	15,8	0,72 (0,61-0,86)
		Chimiothérapie	354	5,3		11,0	

PSL 1 > 50 % : intensification

PDL 1 > 50% : interet ChT + ICI ?

- Réduction des progressions précoces
- Proportion des pts avec contrôle prolongé semble similaire et dépendante du niveau d'expression de PD-L1
- PDL 1 : 50%= 100% ?

	PD-L1 ≥90%	PD-L1 >60 to <90%	PD-L1 ≥50 to ≤60%	PD-L1 <50% or unknown
Number of patients	98 vs 94	89 vs 90	96 vs 96	73 vs 74
Overall survival				
Median, months (95% CI)	NR (17.3-NE) vs 15.1 (11.1-NE)	22.1 (17.9-NE) vs 12.0 (9.6-19.2)	21.9 (13.2-NE) vs 14.0 (9.4-19.3)	16.5 (11.6-NE) vs 15.2 (10.2-NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.46 (0.25-0.85)	0.47 (0.27-0.80)	0.77 (0.49-1.23)	1.082 (0.68-1.72)
Progression-free survival				
Median, months (95% CI)	15.3 (10.4-18.7) vs 5.9 (4.3-6.2)	6.2 (4.2-8.4) vs 4.2 (4.1-5.7)	4.3 (2.8-6.3) vs 6.2 (5.0-6.2)	4.1 (2.6-6.1) vs 5.0 (4.2-6.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.28 (0.17-0.46)	0.55 (0.38-0.80)	0.79 (0.56-1.12)	0.82 (0.56-1.18)
Tumour response				
Objective response rate, % (95% CI)	46 (36-56) vs 18 (11-27)	39 (29-50) vs 20 (12-30)	32 (23-43) vs 23 (15-33)	26 (17-38) vs 22 (13-33)

Data are median (95% CI), hazard ratio (95% CI), and objective response rate % (95% CI). NE=not evaluable. NR=not reached. PD-L1=programmed cell death ligand 1.

Table 3: Correlation of survival and objective response with baseline PD-L1 proportion scores for cemiplimab versus chemotherapy

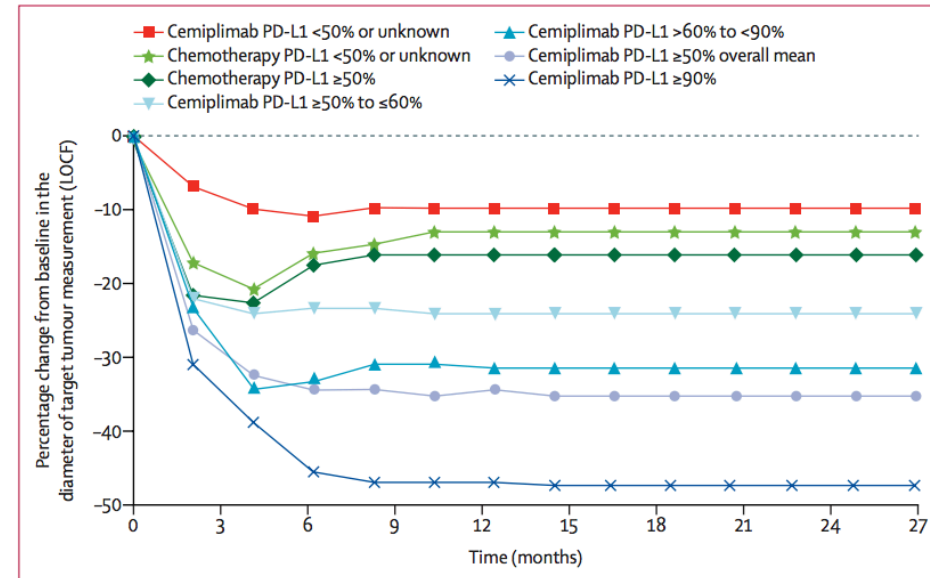


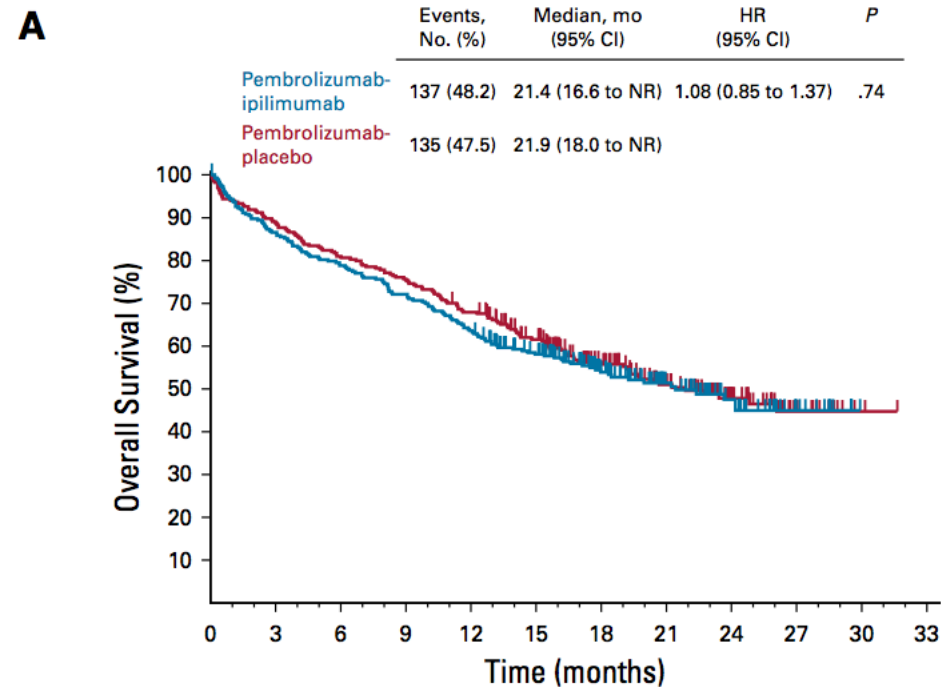
Figure 3: Correlation of change in target tumour measurement (last observation carried forward) with baseline PD-L1 proportion scores

Correlation of percentage change in target tumour measurement with baseline PD-L1 in intention-to-treat patients, based on PD-L1 assessment by 22C3 per instructions for use. LOCF=last observation carried forward. PD-L1=programmed cell death ligand 1.

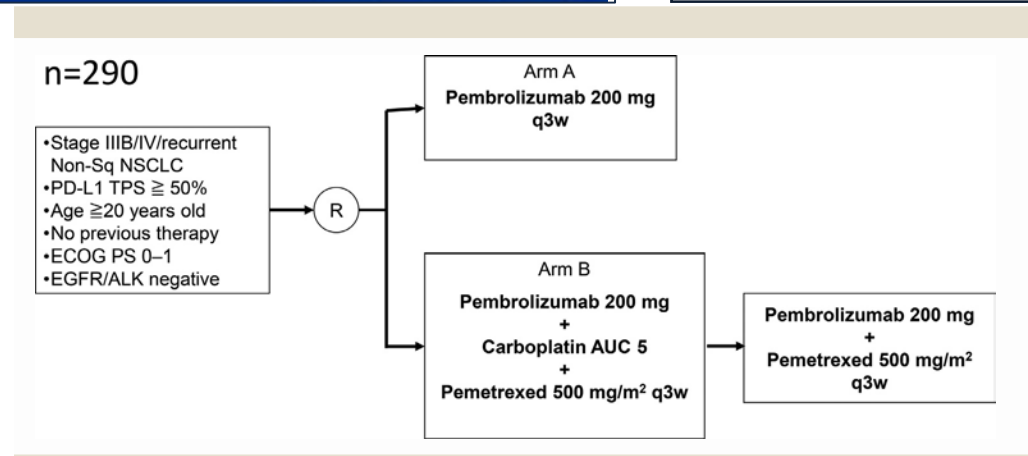
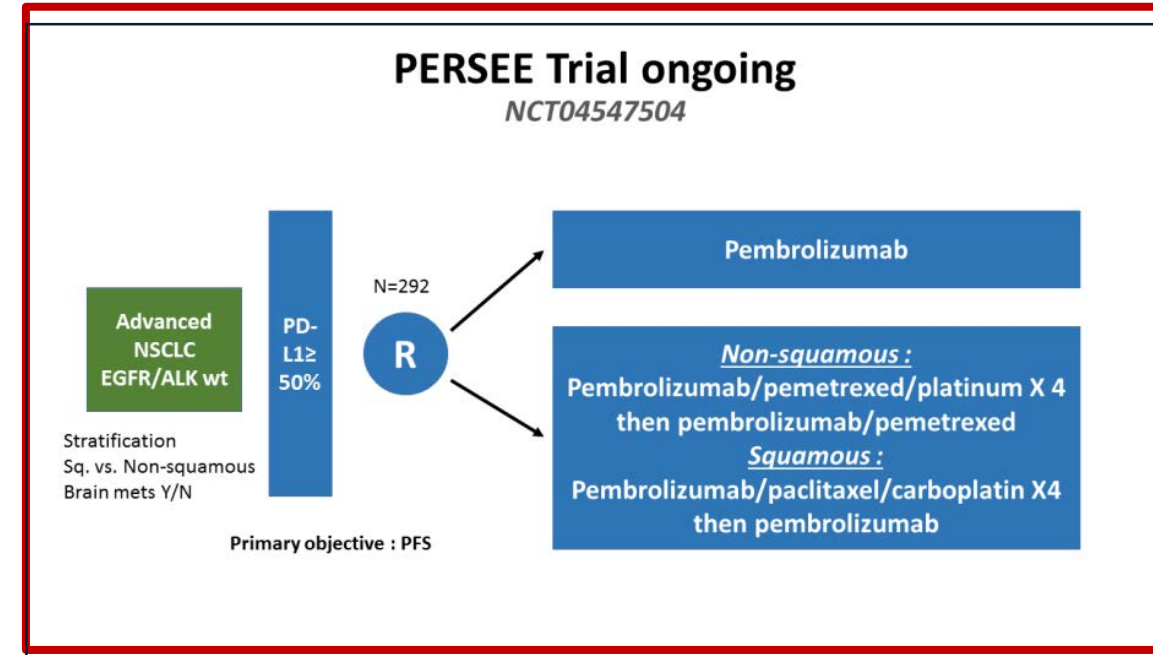
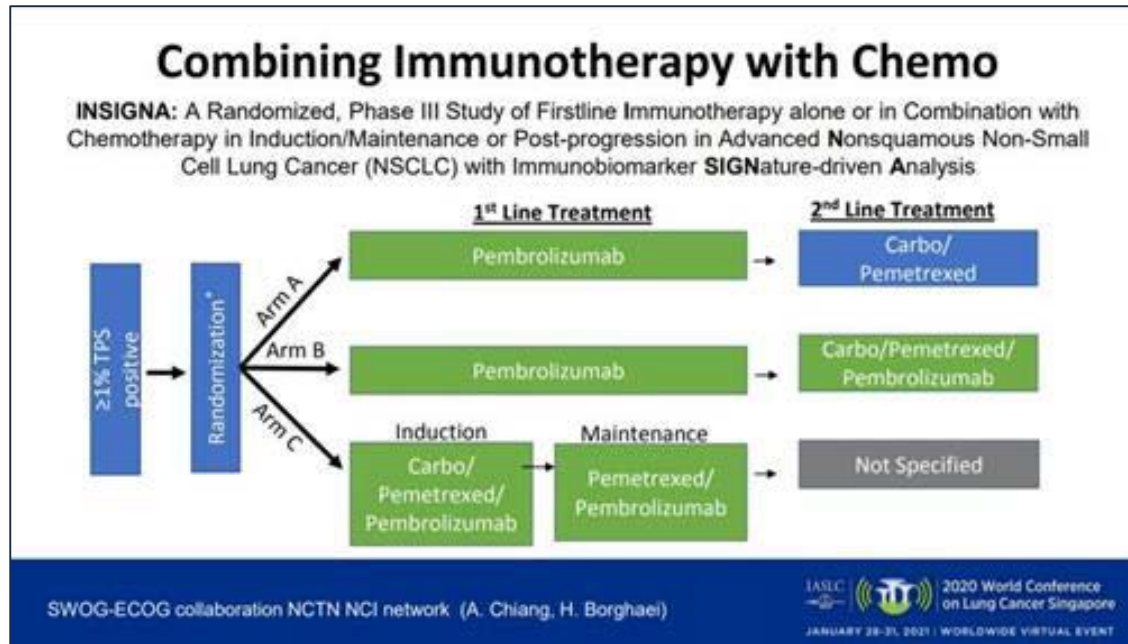
PDL 1 > 50 % : intensification

Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study

- PDL 1 > 50 % : double Immunotherapie ? : NON



PSL 1 > 50 % : intensification

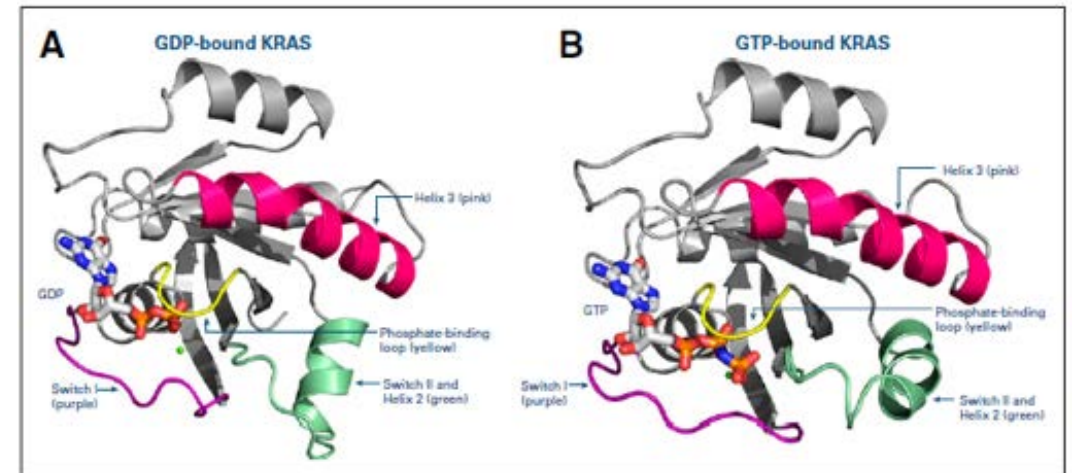


Profil mutationnel : Effet sur ICI ± ChT ?

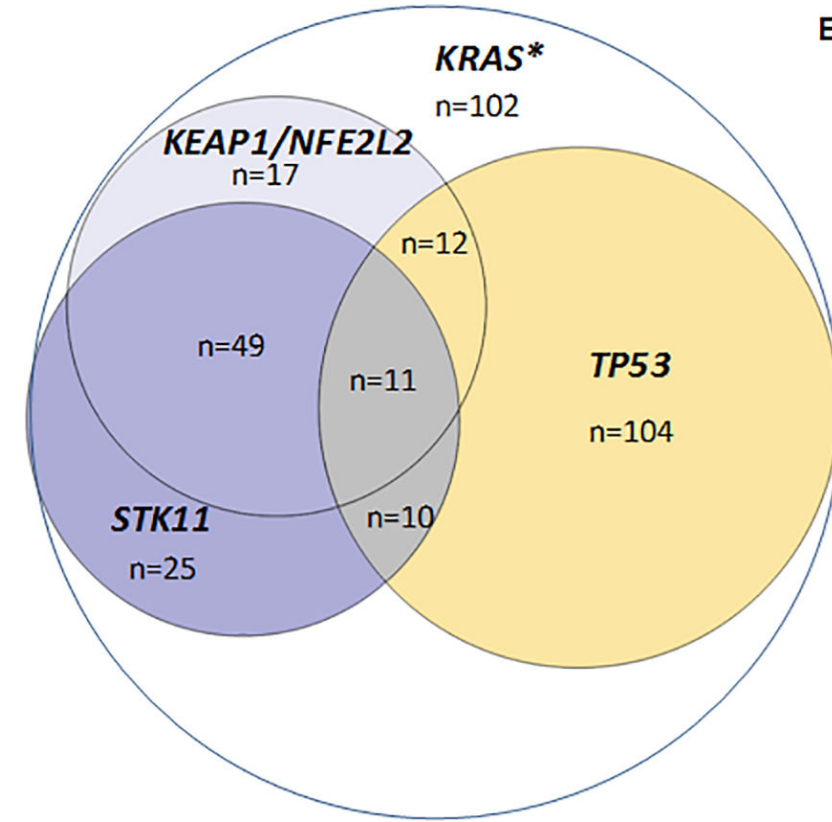
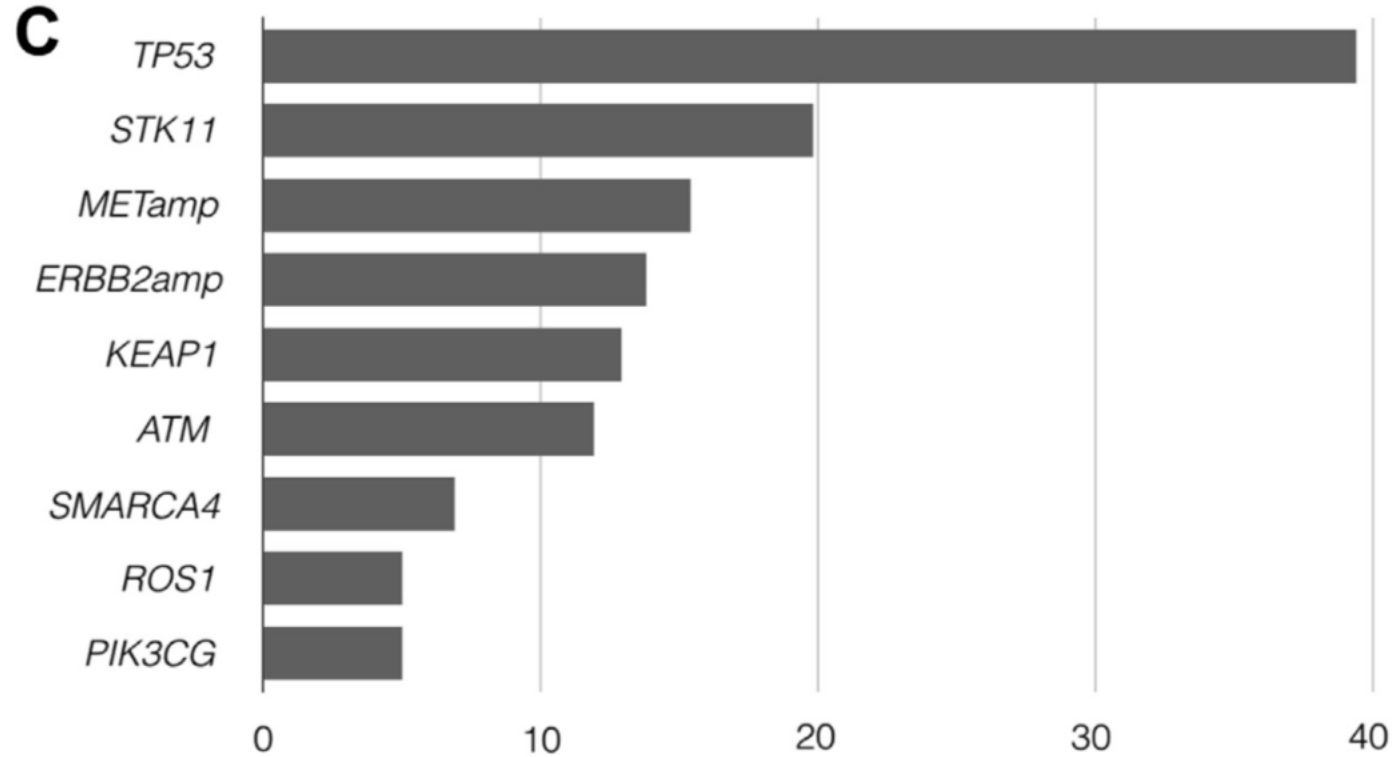
- Profil génomique des CBNPC avancés possible résistance intrinsèque aux ICI¹⁻².
- Mutations inactivatrices de STK11 (LKB1) ou de KEAP1 sont associées à un environnement immuno-suppresseur.

→ L'impact pronostique et prédictif péjoratif des mutations de STK11,

▶ Exemple : association aux mutations de KRAS,



Co mutations KRAS



*KRAS (n=102) listed above represents number of patients with KRAS mutations but without co-occurring mutations in TP53, STK11, KEAP1 or NFE2L2

CO mutation associé à KRAS: Effet sur ICI

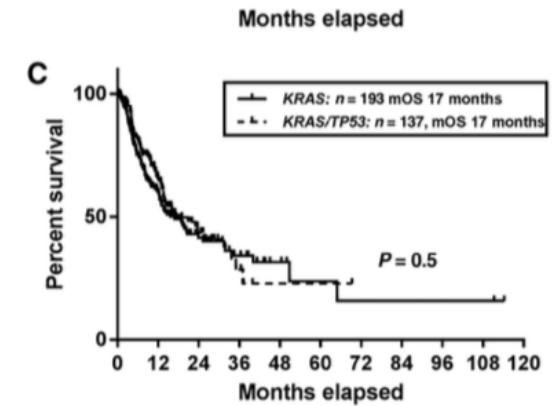
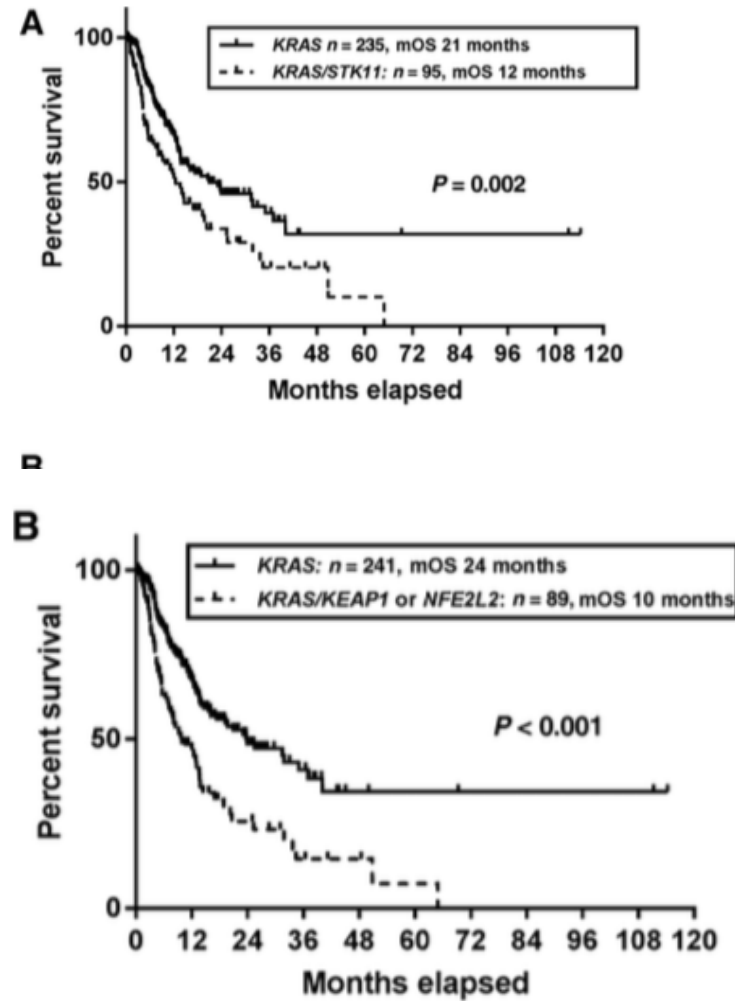


Figure 2. Associations of co-occurring genomic alterations and *KRAS* with OS from time stage IV diagnosis **A**, *STK11*. **B**, *KEAP1* or *NFE2L2*. **C**, *TP53*.

CO mutation associé à KRAS: Effet sur ICI

STK11/LKB1 comutations are associated with inferior objective response rate with PD-1 blockade in *KRAS*-mutant LUAC.

1/ Sous-groupe KC :

présence d'une inactivation *CDKN2A/B* (gène codant pour p16/p14ARF, régulateurs des kinases cyclines dépendantes).

tumeurs mucineuses, avec faible expression de TTF1 et inhibition de la voie de signalisation mTORC1.

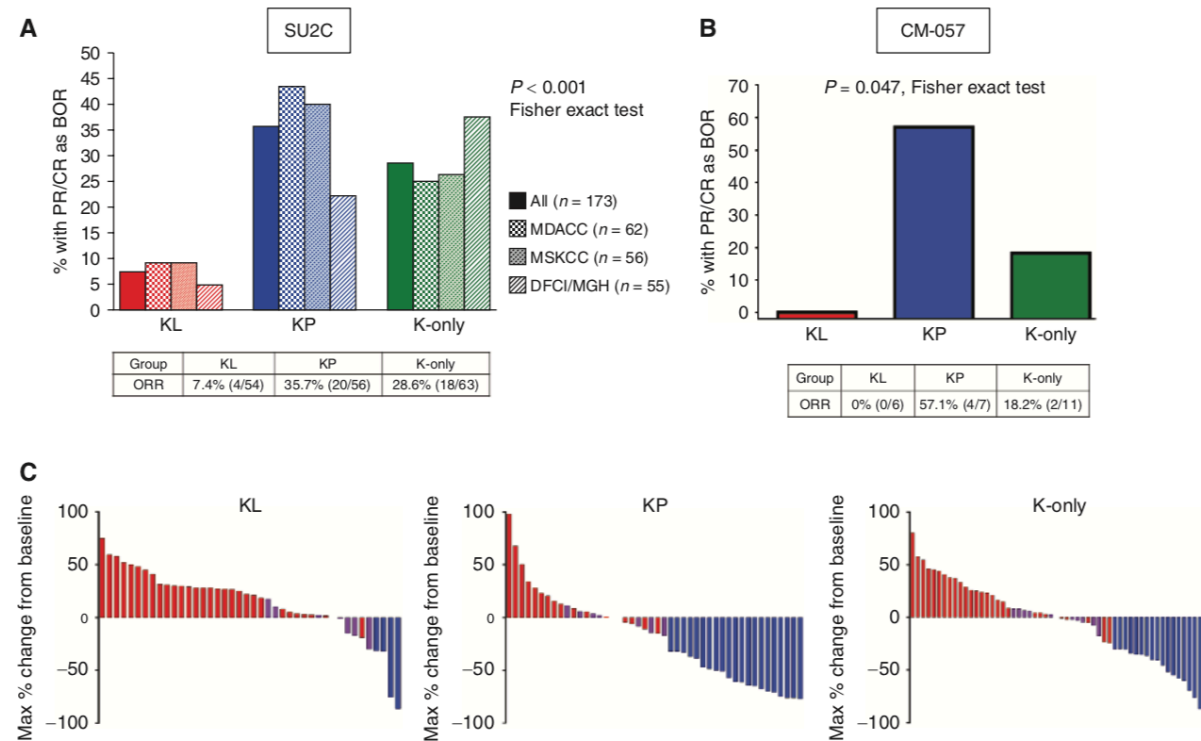
2/ Sous-groupe KL : présence d'une mutation *STK11/LKB1*.

tumeurs avec faible expression de PD-L1, un microenvironnement tumoral pauci-immun

3/ Sous-groupe KP :

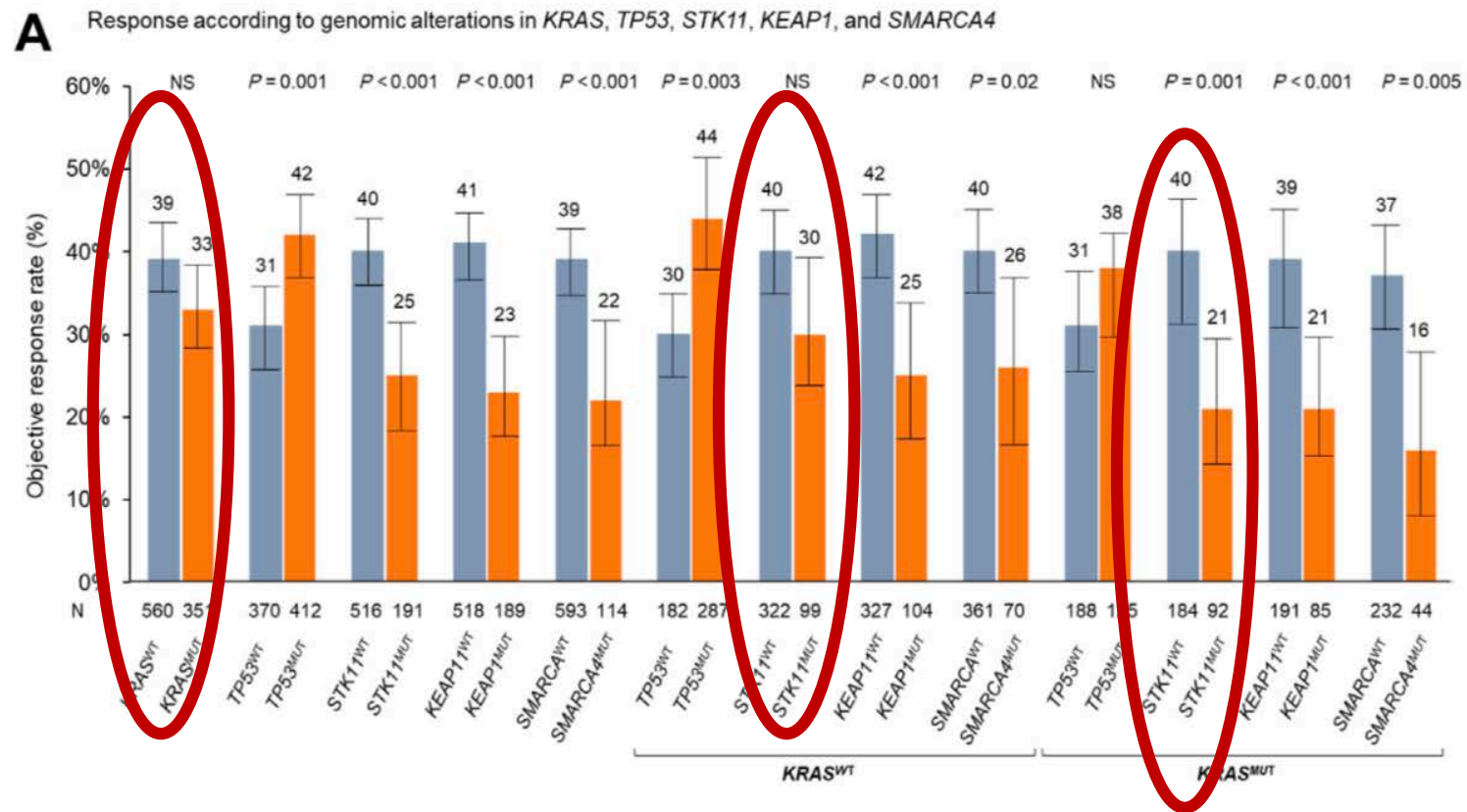
présence d'une mutation *TP53*.

charge mutationnelle élevée et une infiltration importante par les lymphocytes T infiltrants les tumeurs (TILs), sensibles aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et de meilleur pronostic



KRAS G12C et chimiotherapie-ICI

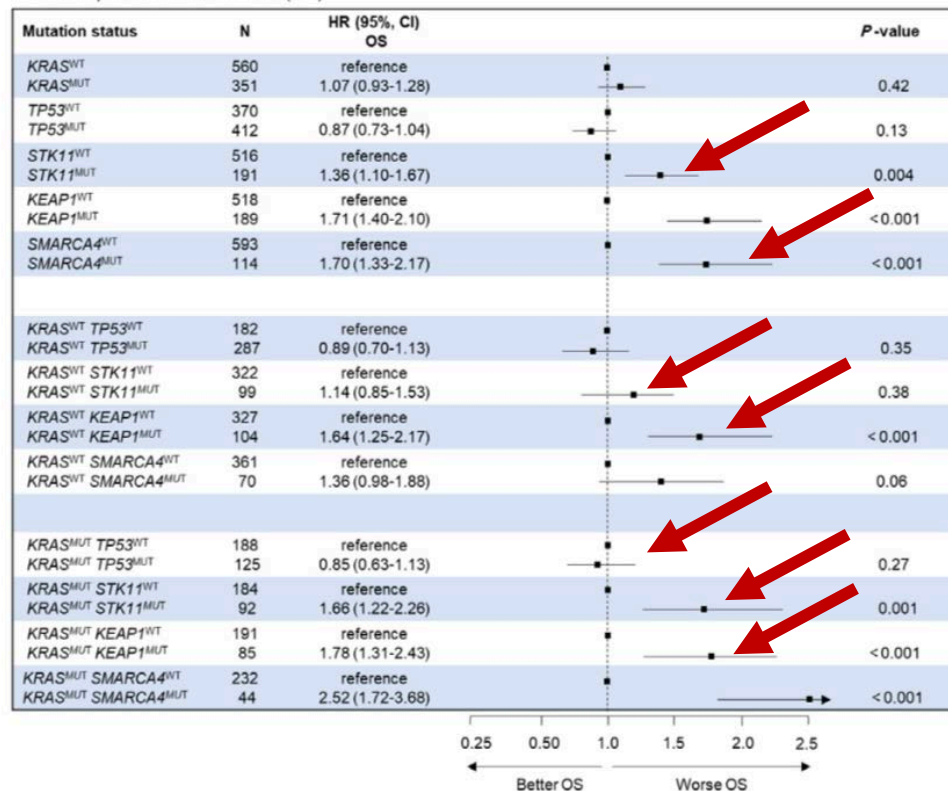
TAUX DE RÉPONSE



KRAS G12C et chimiotherapie-ICI

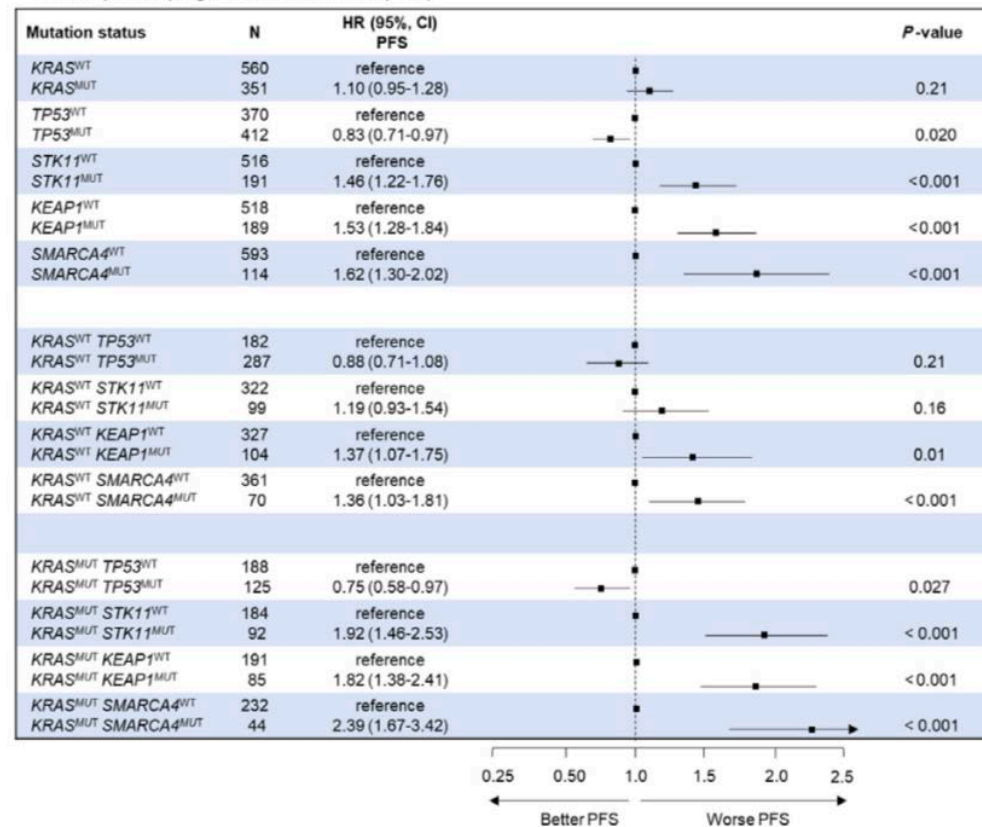
C

Forest-plot for overall survival (OS)



B

Forest-plot for progression-free survival (PFS)



KRAS + et ICI

Randomized, open-label, phase III KEYNOTE-042 study, pembrolizumab monotherapy improved overall survival (OS) compared with platinum-based

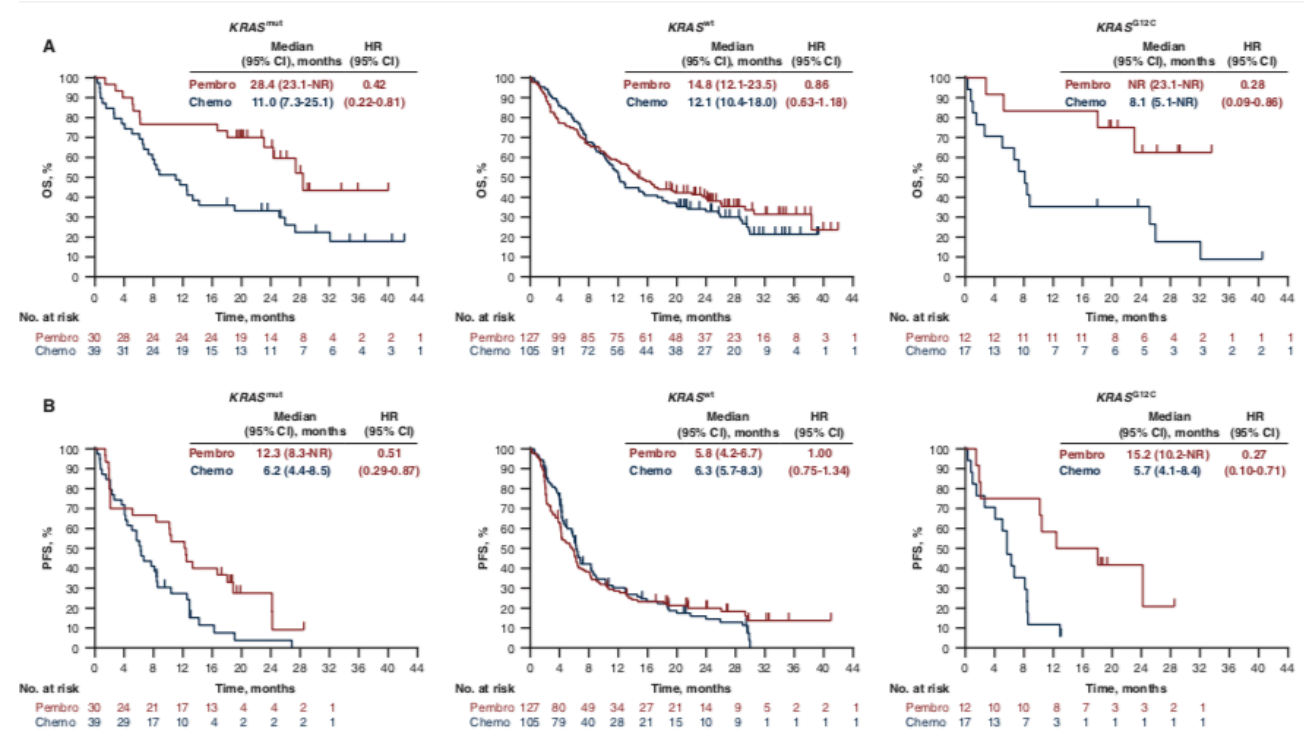
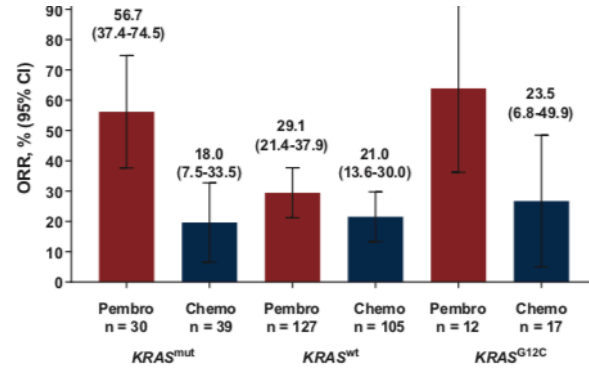


Figure 5. (A) OS, (B) PFS per RECIST version 1.1 by blinded independent central review, and (C) ORR per RECIST version 1.1, by blinded independent central review in patients with and without KRAS mutation.

Chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; mut, mutation; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; Pembro, pembrolizumab; PFS, progression-free survival; wt, wild-type.

- Etude rétrospective

Table 2 OS in patients with *KRAS G12C* or wild-type tumors with high PD-L1 ($\geq 50\%$) and receiving 1L CIT alone

	N	Death	Median OS (95% CI)	Adjusted* HR (95% CI) <i>p</i> -value
<i>KRAS</i> wild-type	65	41	10.0 (5.2–17.5)	Reference
<i>KRAS G12C</i>	43	13	32.6 (19.4-NR)	0.57 (0.28–1.14) <i>p</i> =0.11

*Adjusted for age, sex, de novo or recurrent disease, metastasis at baseline, TMB status and histology

KRAS G12C: chimio-ICI

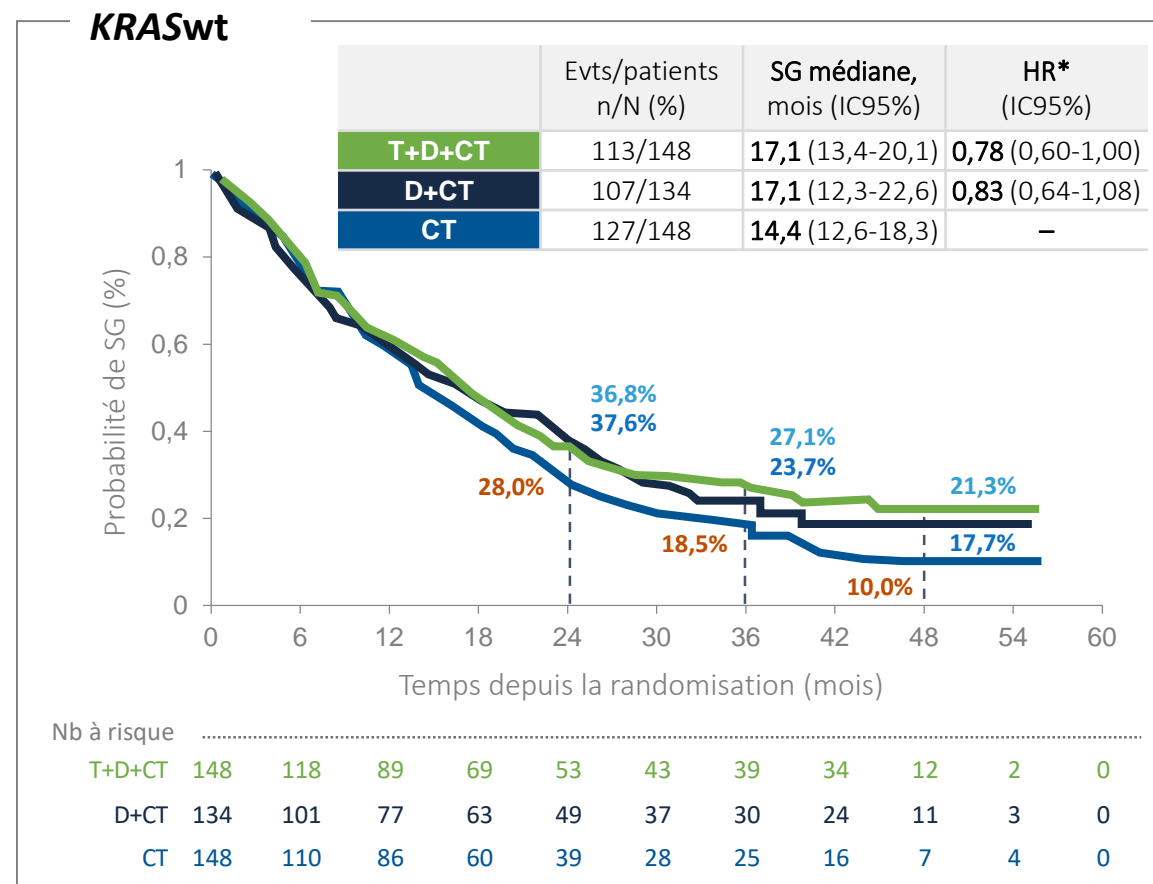
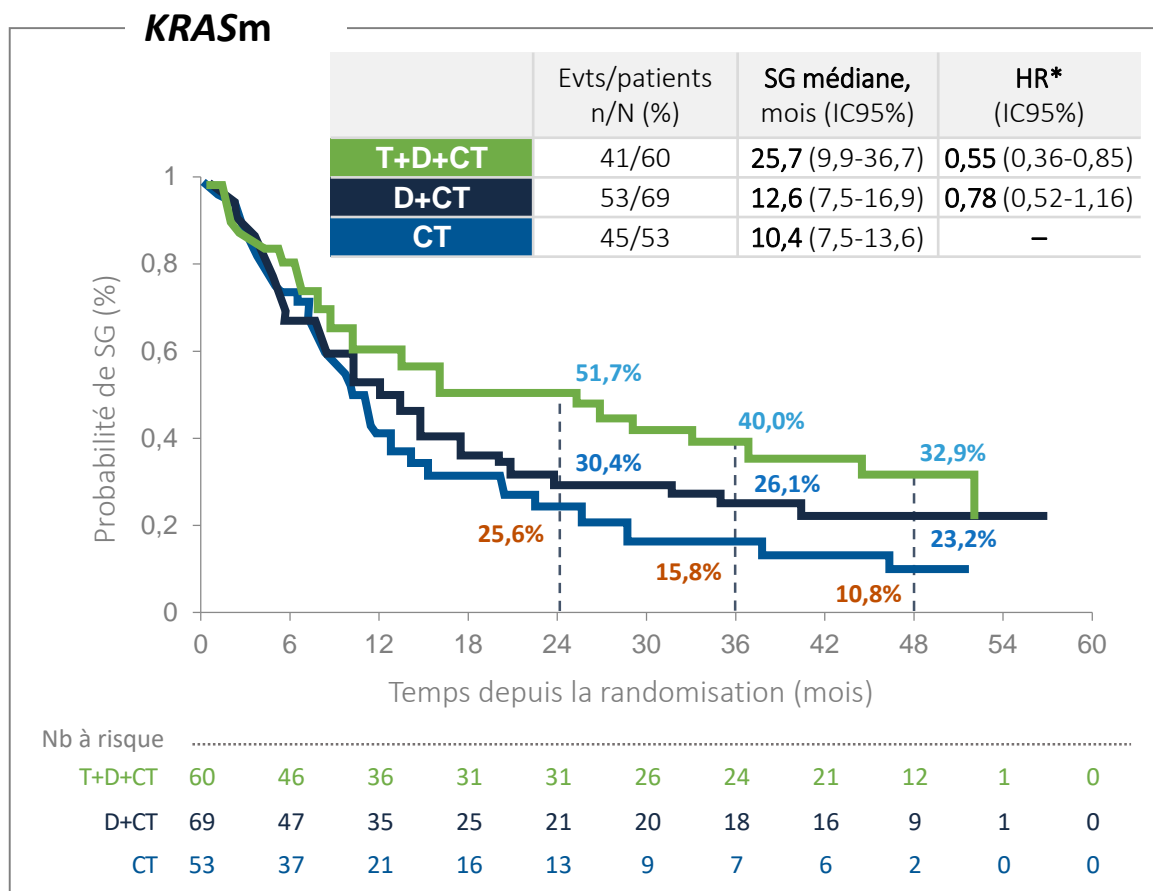
Keynote 189

Table: LBA5

	With Any KRAS Mutation		With KRAS G12C Mutation		Without Any KRAS Mutation	
	Pembro + Chemo (N = 59)	Placebo + Chemo (N = 30)	Pembro + Chemo (N = 26)	Placebo + Chemo (N = 11)	Pembro + Chemo (N = 145)	Placebo + Chemo (N = 55)
ORR, % (95% CI)	40.7 (28.1-54.3)	26.7 (12.3-45.9)	50.0 (29.9-70.1)	18.2 (2.3-51.8)	47.6 (39.2-56.0)	10.9 (4.1-22.3)
PFS, median, mo (95% CI)	9 (7-14)	5 (5-9)	11 (6-18)	5 (5-NR)	9 (7-14)	5 (4-5)
PFS, HR (95% CI)	0.47 (0.29-0.77)		0.48 (0.22-1.06)		0.40 (0.29-0.57)	
OS, median, mo (95% CI)	21 (16-NR)	14 (8-NR)	18 (11-NR)	25 (8-NR)	23 (19-NR)	9 (7-17)
OS, HR (95% CI)	0.79 (0.45-1.38)		1.14 (0.45-2.92)		0.55 (0.37-0.81)	

SG selon statut mutationnel *KRAS*

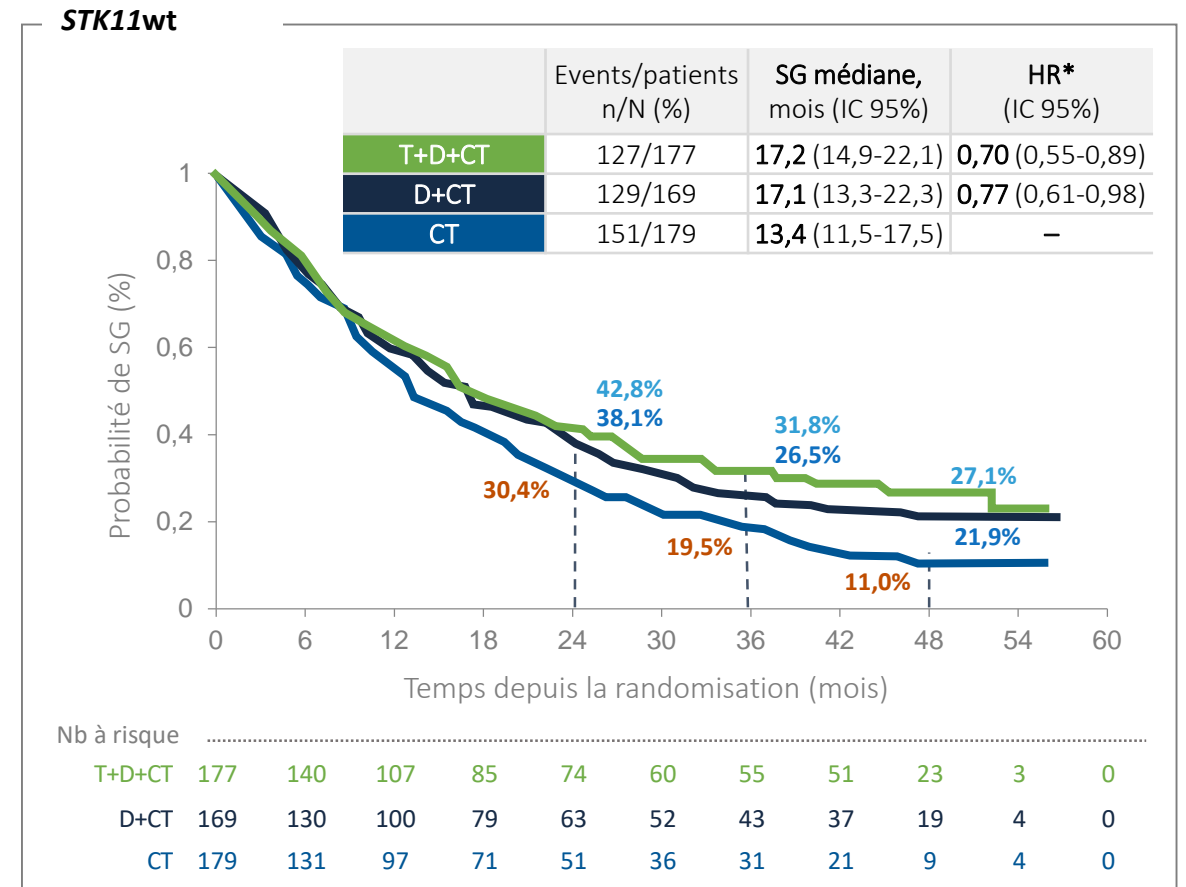
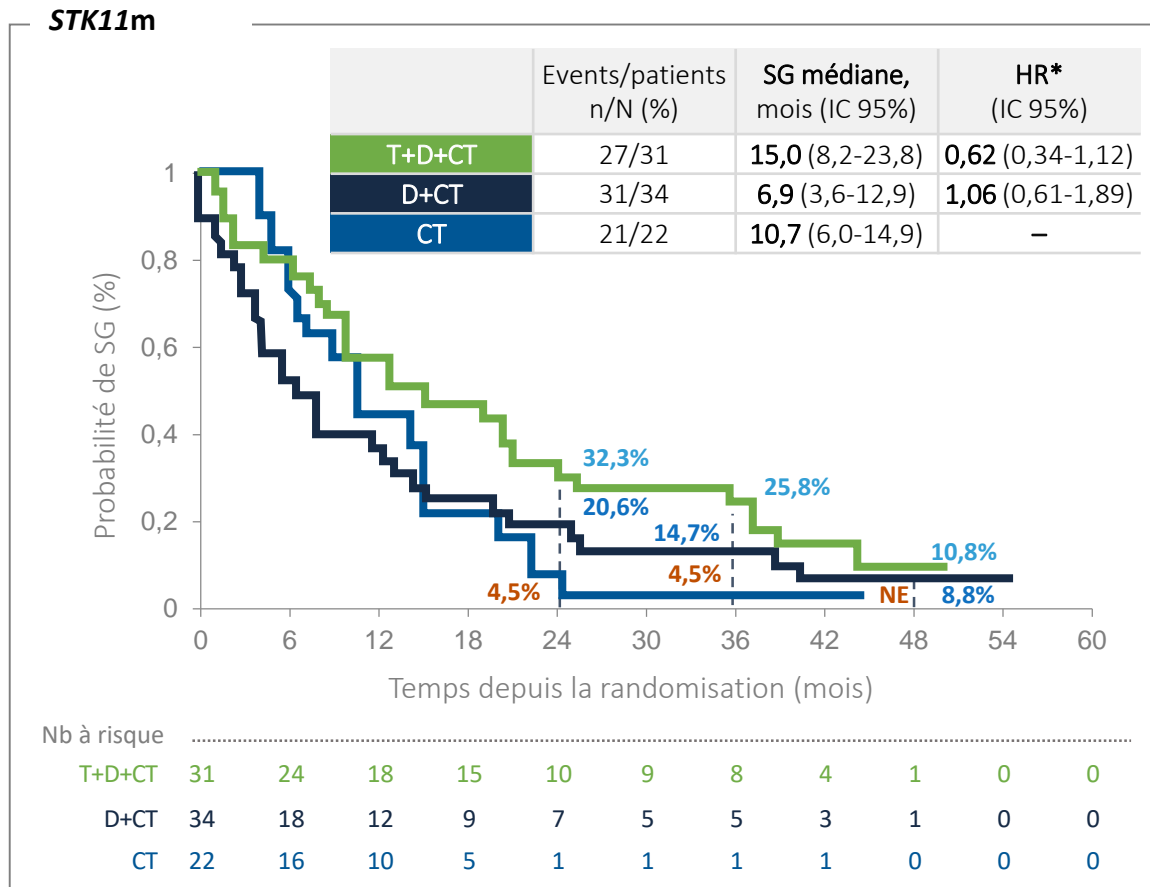
- Bénéfice en SG observé dans le bras T+D+CT vs CT en cas de mutation *KRAS*



*HR <1 favours D(±T)+CT vs CT (unstratified analysis); Assessed among mutation-evaluable patients with NSQ tumour histology; DCO, 11 mar 2022

SG selon statut mutationnel *STK11* etude Poseidon

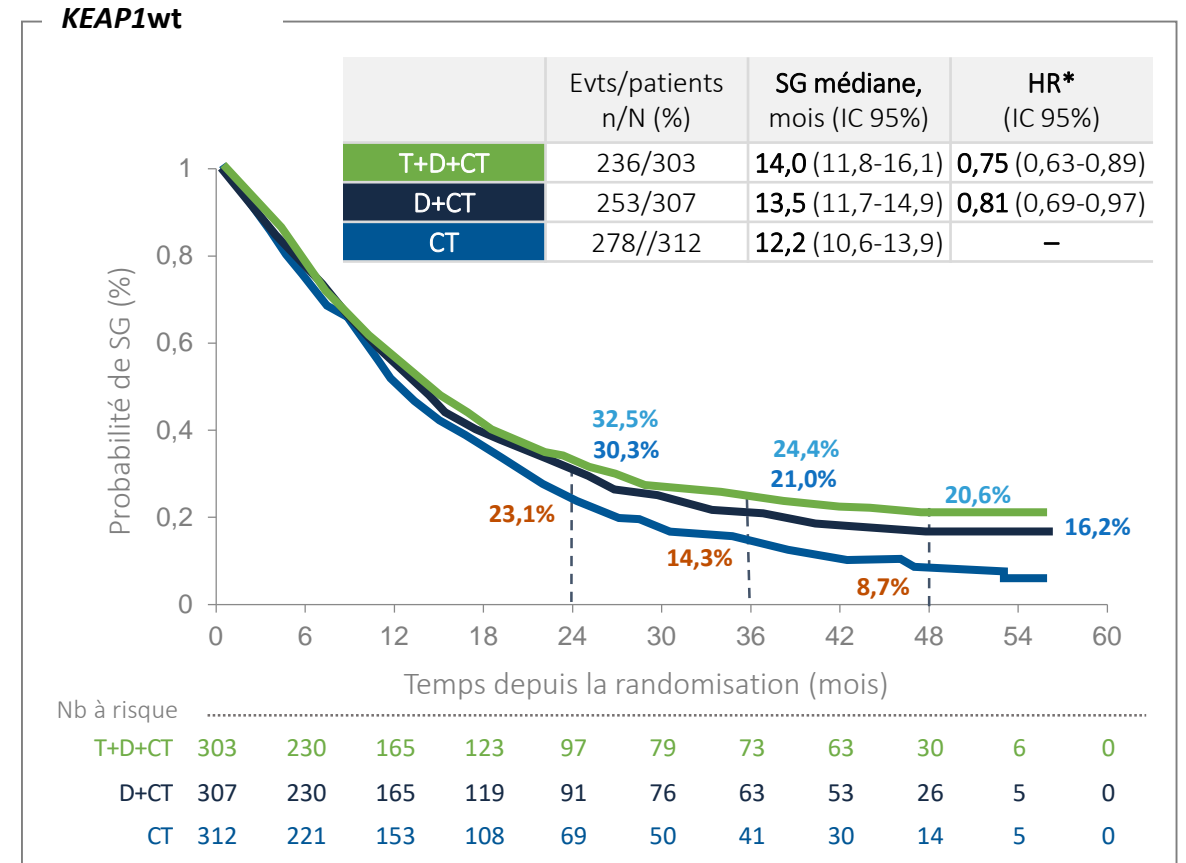
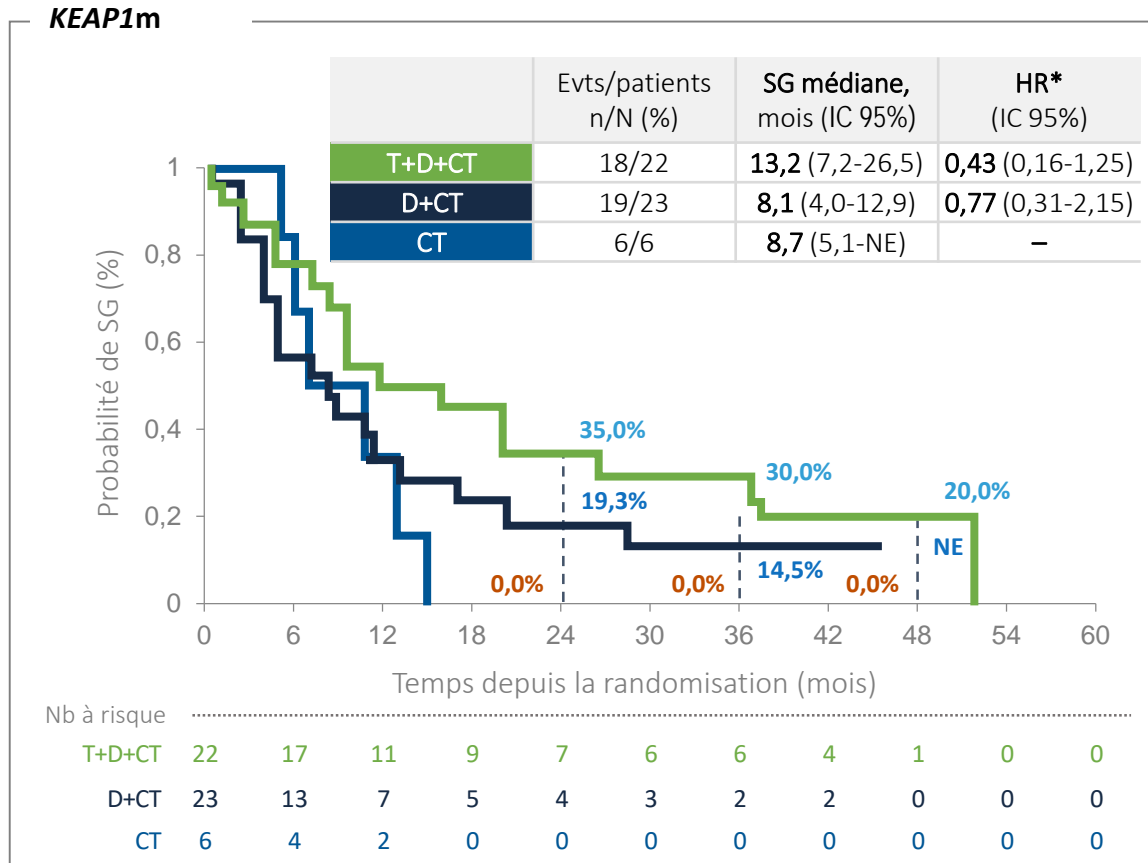
- Bénéfice en SG observé pour T+D+CT vs CT en cas de mutation *STK11*



*HR <1 favours D(+T)+CT vs CT (unstratified analysis); Assessed among mutation-evaluable patients with NSQ tumour histology; DCO, 11 mar 2022 – NE, not estimable

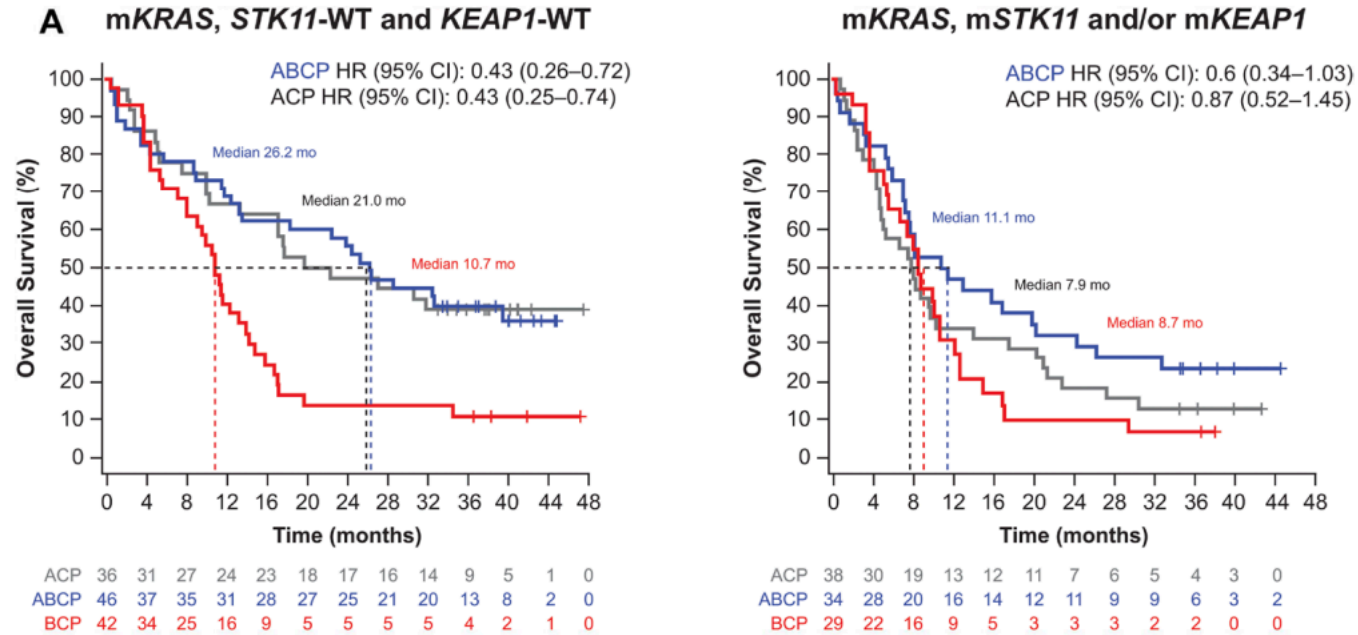
SG selon statut mutationnel *KEAP1*: *etude Poseidon*

- Bénéfice en SG pour le bras T+D+CT vs CT en cas de mutation *KEAP1* sous réserve du faible nombre de patients (HR 0,43)



*HR <1 favours D(±T)+CT vs CT (unstratified analysis); Assessed among mutation-evaluable patients irrespective of tumour histology, due to small sample size; DCO, 11 mar 2022

Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial



Co mutations : STK 11 + et/ou KEAP 1 + , KRAS

- L'absence de validation prospective
- PDL 1 >50 % : **chimiothérapie + ICI ?**
- Données contradictoires
 - **association chimiothérapie + ICI : REFERENCE**
 - **Interet ChT + double ICI ?**
 - **KRAS + ?**

Etat general. PS \geq 2

PS 2 : hétérogénéité

- Liée au cancer
 - Perte de poids
 - Asthénie
 - Sd inflammatoire
 - Agressivité tumorale
 - Sd paraneoplasique
 - Douleur
- Liée aux co-morbidités/terrain
 - Fonction rénale, hépatique
 - BPCO
 -
 - Traitement concomitant



Réévaluer le PS après optimisation du ttt symptomatique !

PS 2 et IMMUNO

Essai	Immuno- thérapie	Histologie	Ligne	EI Grade 3-4 (%)
Phase II CM 171	Nivolumab	Epidermoïde	≥ 2 L	7
Phase III-IV CM 153	Nivolumab	Tout CBNPC	≥ 2 L	9
Phase III-IV CM 817	Nivolumab + Ipilimumab	Tout CBNPC	1L	28*
Phase II PePS2	Pembro- lizumab	Tout CBNPC	1/2 L	15

Tolérance acceptable

● Efficacité PS 2 < PS 0-1

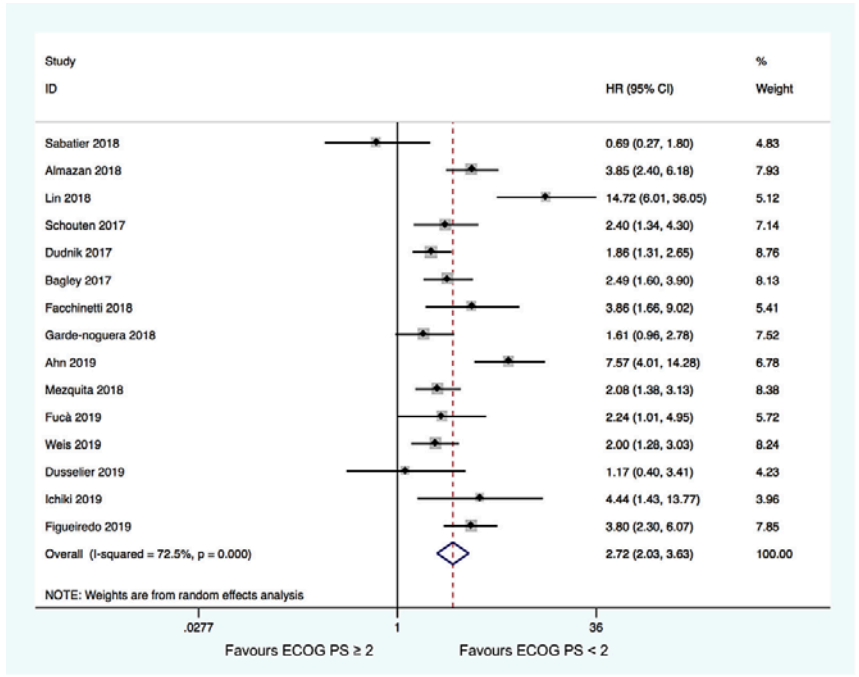
Tableau 3. Principales études prospectives (phases II-IV) évaluant l'immunothérapie dans les CBNPC incluant des patients PS 2.

Premier auteur	Essai	Immunothérapie	Histologie	Ligne	Stratification sur PDL1	Nombre de patients PS 2	RO (%)	SSP (mois)	SG (mois)	SG 6-mois (%)	SG 12-mois (%)	EI Grade 3-4 (%)
Felip [49]	Phase II CM 171	Nivolumab	Epidermoïde	≥ 2 L	Non	103	2		5,2	46	27	7
Spigel [50]	Phase III-IV CM 153	Nivolumab	Tout CBNPC	≥ 2 L	Non	128	20		4	41	24	9
Hosakawa [52]	Phase II OLCSG 1801	Pembrolizumab	Tout CBNPC PDL1 ≥ 50 %	1L		12	57	5,8				
Middleton [51]	Phase II PePS2	Pembrolizumab	Tout CBNPC	1/2 L	Oui	60	27	4,4	9,8	60	40	15
					< 1 %	27	11	3,7	8,1			
					1-49 %	15	33	8,3	12,6			
					≥ 50 %	15	47	12,6	14,6			
Barlesi [53]	Phase III-IV CM 817	Nivolumab +Ipilimumab	Tout CBNPC	1L	Non	139	20	3,6				28*
Lena [54]	Phase III eNerGy	Nivolumab +Ipilimumab	Tout CBNPC	1L	Non	79			2,9			

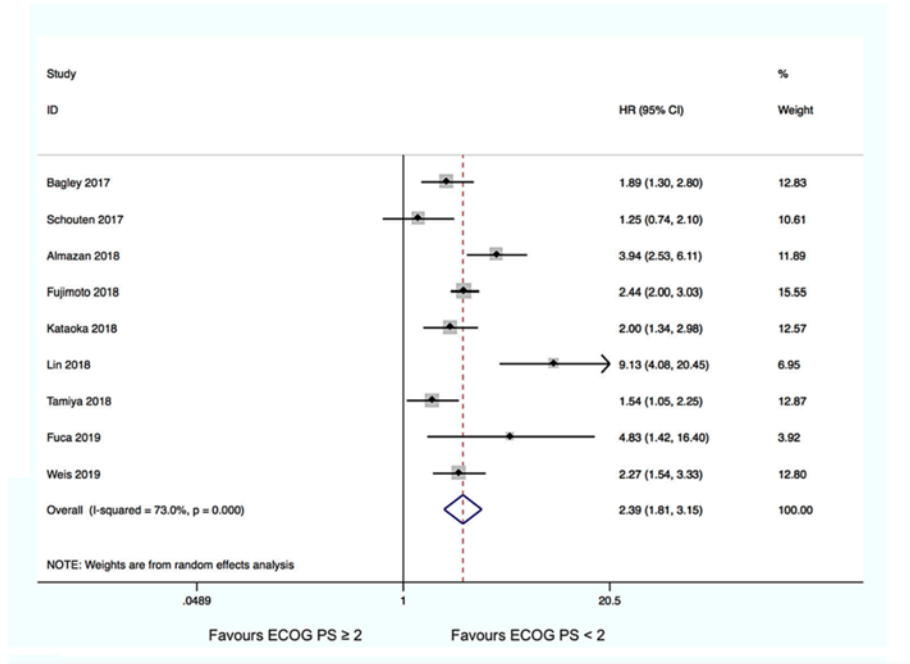
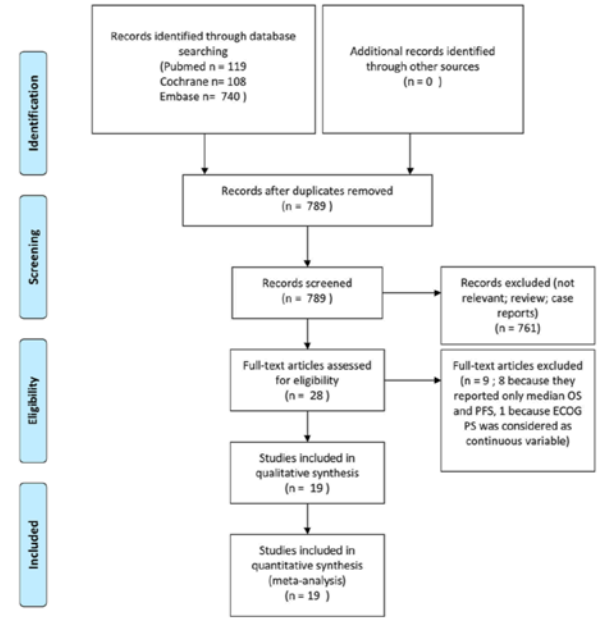
PS 2 et ICI



ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors—A systematic review and meta-analysis of real world data



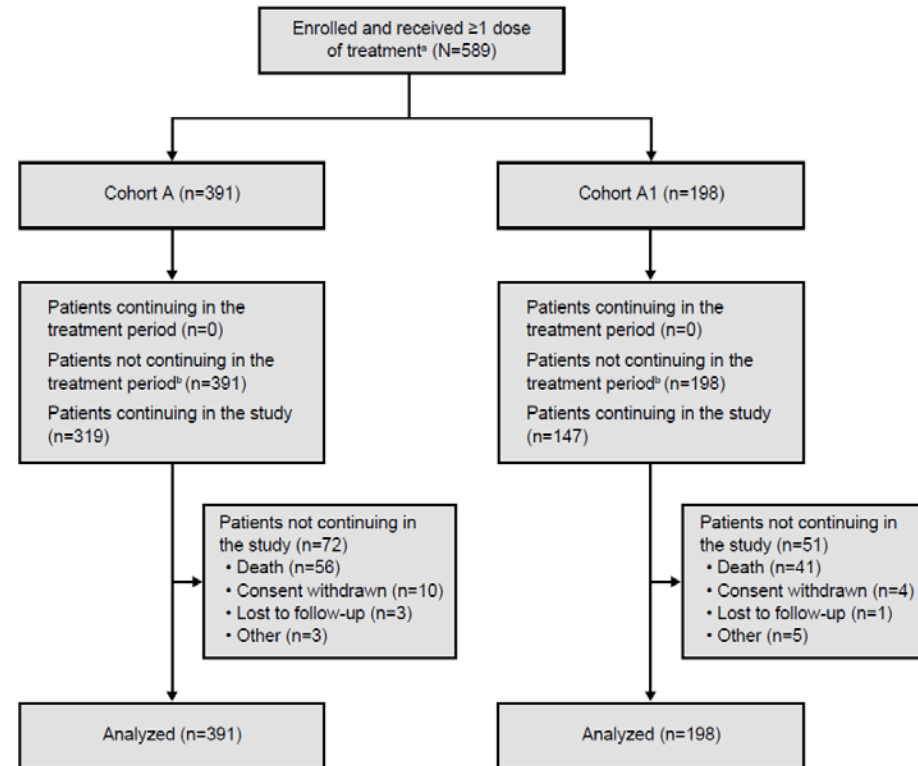
Survie globale



Survie sans progression

First-line nivolumab plus ipilimumab for metastatic non-small cell lung cancer, including patients with ECOG performance status 2 and other special populations: CheckMate 817

PS 0-1



PS 2 n=139

ECOG PS 2 or ECOG PS 0–1 with one of the following:
 untreated asymptomatic brain metastases,
 renal impairment (creatinine clearance: 20–39mL/ min),
 hepatic impairment
 controlled HIV infection.

First-line nivolumab plus ipilimumab for metastatic non-small cell lung cancer, including patients with ECOG performance status 2 and other special populations: CheckMate 817

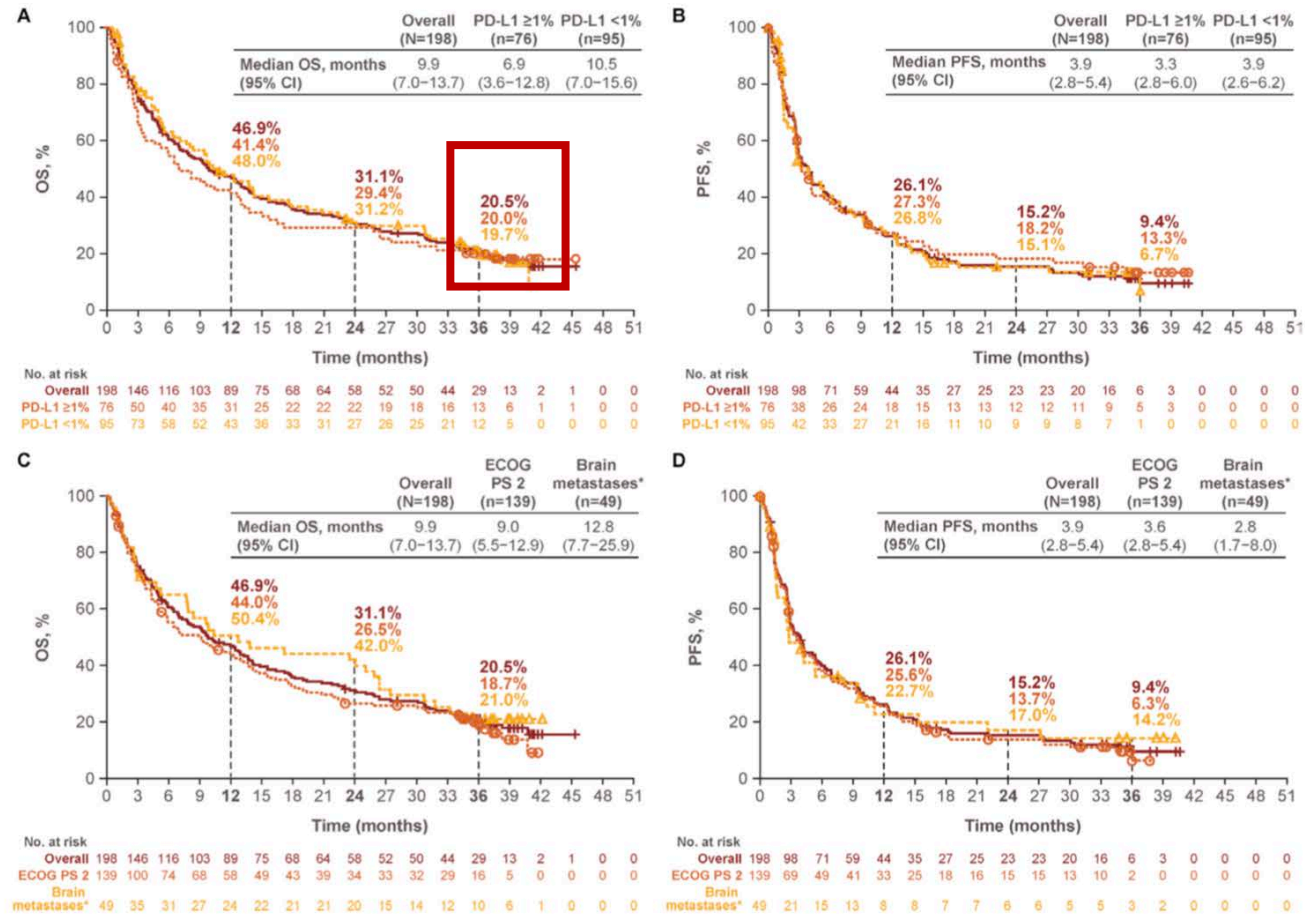


Figure 4 Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in cohort A1. (A) OS and (B) PFS, overall and by tumor programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, (C) OS and (D) PFS, overall and in patients with Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 2 and untreated brain metastases. *Asymptomatic, untreated.

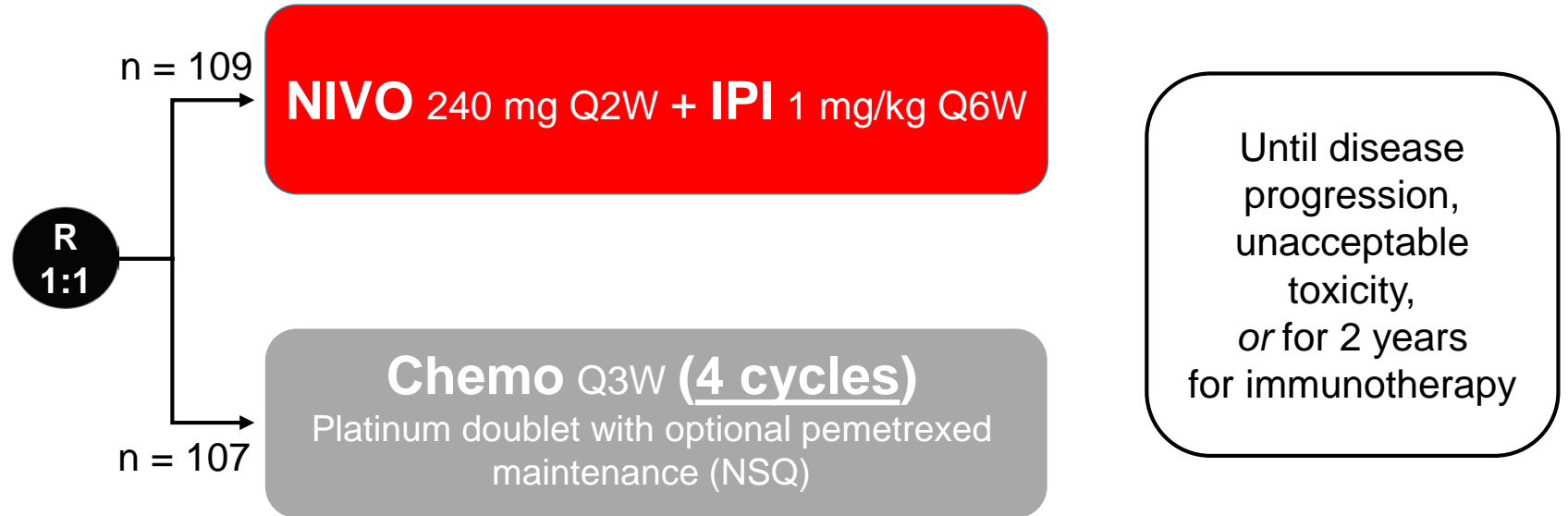
eNerGy : a study dedicated to elderly and PS2 patients

Key Eligibility Criteria

- Stage IV or recurrent
- Squamous or Non-Squamous
- No prior systemic therapy for advanced disease
- No known EGFR mutations or ALK or ROS1 alterations
- age \geq 70 ECOG PS 0- or PS 2

Stratified by :

- Age \geq versus $<$ 70 years
- PS 0/1 versus 2
- Histology : squamous/non-squamous



Primary endpoint

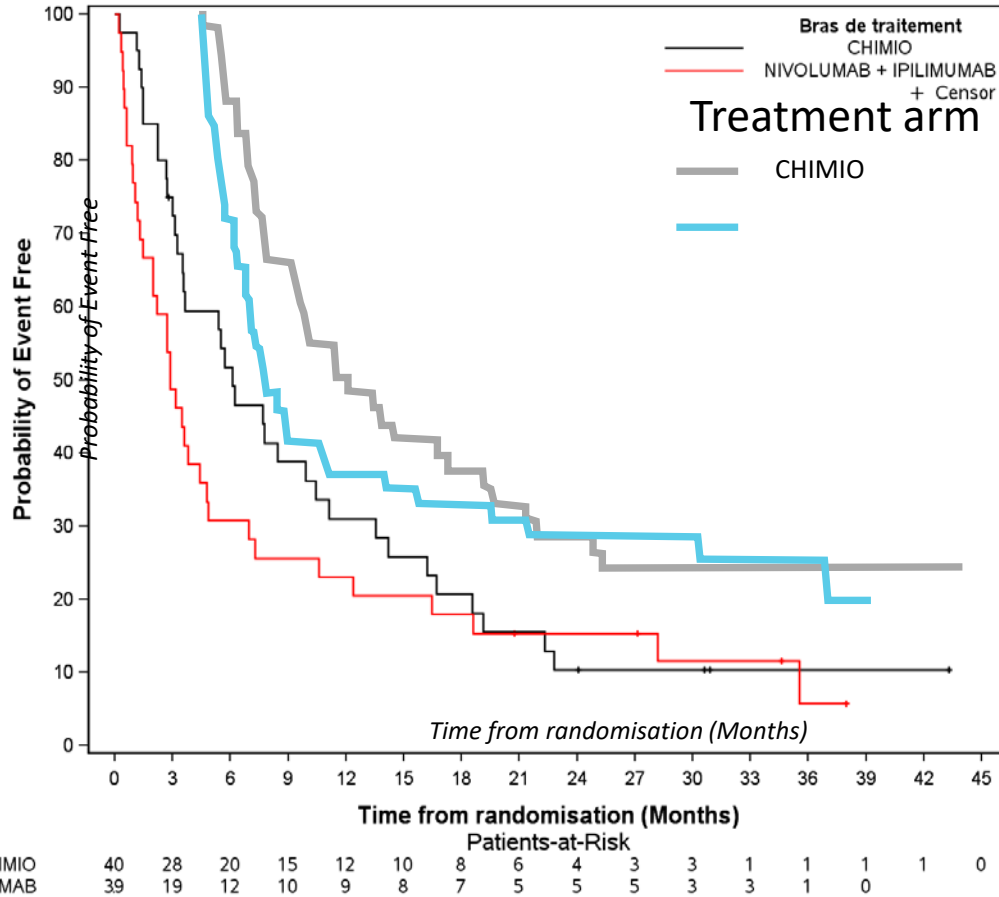
- OS

Secondary endpoints

- PFS
- ORR
- Efficacy by tumor PD-L1 expression
- QOL, geriatric mini dataset

Overall survival PS 2 patients


Overall survival (ITT population) – PS 2



	NIVO IPI n = 40	Chemo n = 39
Median OS (95% CI)	2.9 (1.4-4.8)	6.1 (3.5-10.4)



PS 2

- Peu de données
 - Absence d'intérêt de la double ICI
 - Intérêt ChT + ICI ? :
 - Study of Pembrolizumab and Single Agent Chemotherapy as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2 (NCT04297605)
- 

Age > 70 ans (75): ICI. ± ChT

Tableau 3. Les effets sur la survie selon l'âge dans les essais de phase III comparant les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité à une CT standard ou l'association CT + immunothérapie vs CT seule.

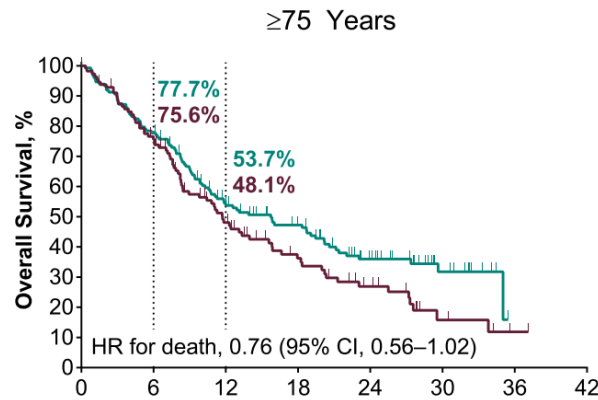
Étude [Réf]	Catégories d'âge	N° patients	Bras de rando	Expression PD-L1	RR (IC 95 %)
Keynote 024 [68]	Tous	305	PEMBRO vs CT	≥ 50 %	0,63 (0,47-0,86)
	< 65	141			0,60 (0,38-0,96)
	≥ 65	164			0,64 (0,42-0,98)
Empower Lung 1 [69]	Tous	563	CEMI vs CT	≥ 50 %	0,57 (0,42-0,77)
	< 65	304			0,66 (0,44-1,00)
	≥ 65	259			0,48 (0,30-0,76)
Impower 010 (population PDL1 ≥ 50 %) [70]	Tous	205	ATEZO vs CT	≥ 50%	0,69 (0,48-0,99)
	< 65	102			0,59 (0,34-1,04)
	65-74	80			0,63 (0,34-1,19)
	> 74	23			0,79 (0,18-3,56)
Keynote 189 [71]	Tous	616 non épid	P-PEM + PEMBRO vs P-PEM	Toutes*	0,49 (0,38-0,64)
	< 65	312			0,43 (0,31-0,61)
	≥ 65	304			0,64 (0,43-0,95)
Keynote 407 [72]	Tous	559 (épid)	CARBO-(nab) PACLI + PEM vs CARBO-PACLI	Toutes*	0,64 (0,49-0,85)
	< 65	254			0,52 (0,34-0,80)
	≥ 65	305			0,74 (0,51-1,07)
IMpower 150 [73]	Tous	800 (non épid)	ABCP vs BCP	Toutes y compris < 1 %	0,78 (0,64-0,96)
	< 65	459			0,79 (0,64-0,98)
	65-74	251			0,93 (0,71-1,22)
	75-84	65			0,82 (0,47-1,42)

Age > 70 ans

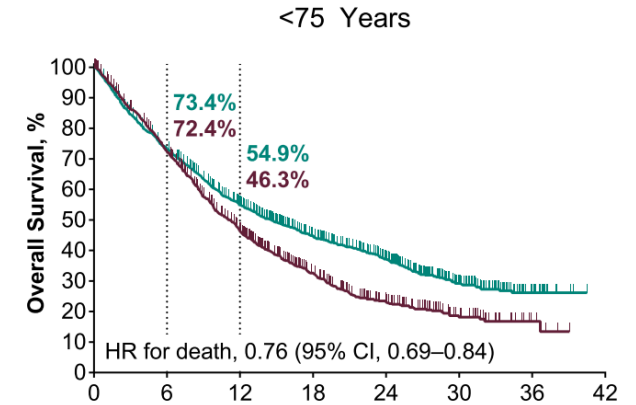
- ICI en monothérapie : analyse poolé KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042

PDL 1 > 1%

A



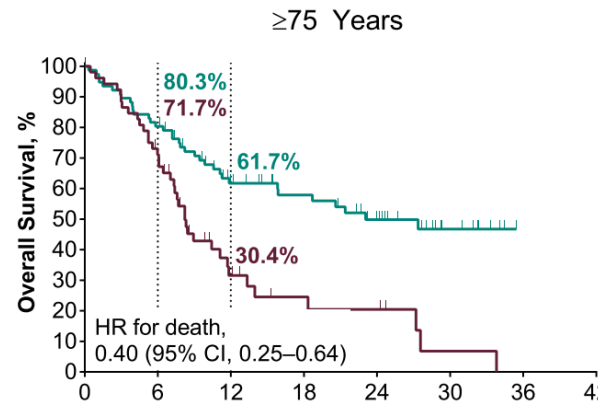
No. at Risk	Time, Months						
	0	6	12	18	24	30	36
Pembrolizumab	149	115	71	54	30	12	0
Chemotherapy	115	82	46	28	17	5	1



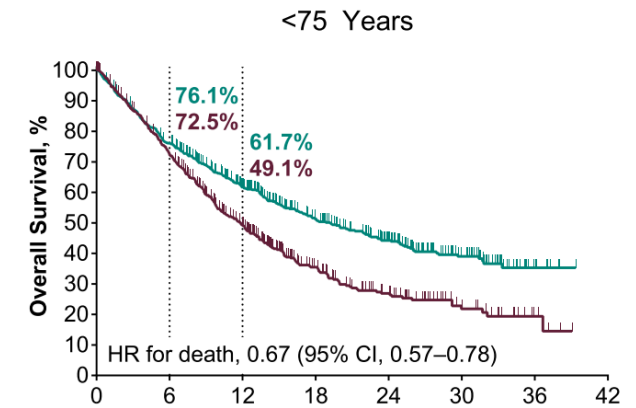
No. at Risk	Time, Months						
	0	6	12	18	24	30	36
Pembrolizumab	1332	961	656	426	281	108	21
Chemotherapy	1016	707	406	204	109	38	6

PDL 1 > 50%

B

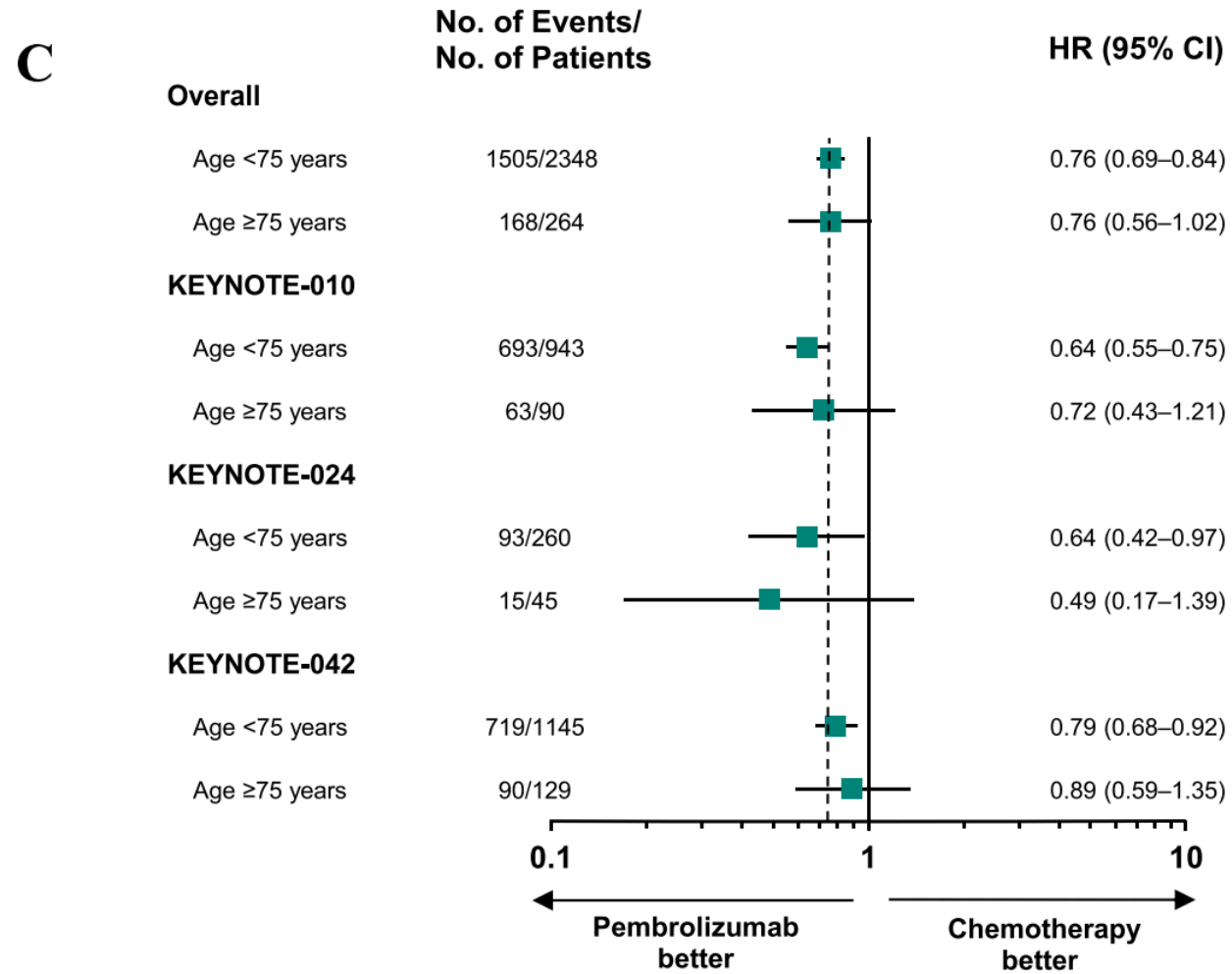


No. at Risk	Time, Months						
	0	6	12	18	24	30	36
Pembrolizumab	77	61	38	30	21	8	0
Chemotherapy	55	37	11	6	5	1	0

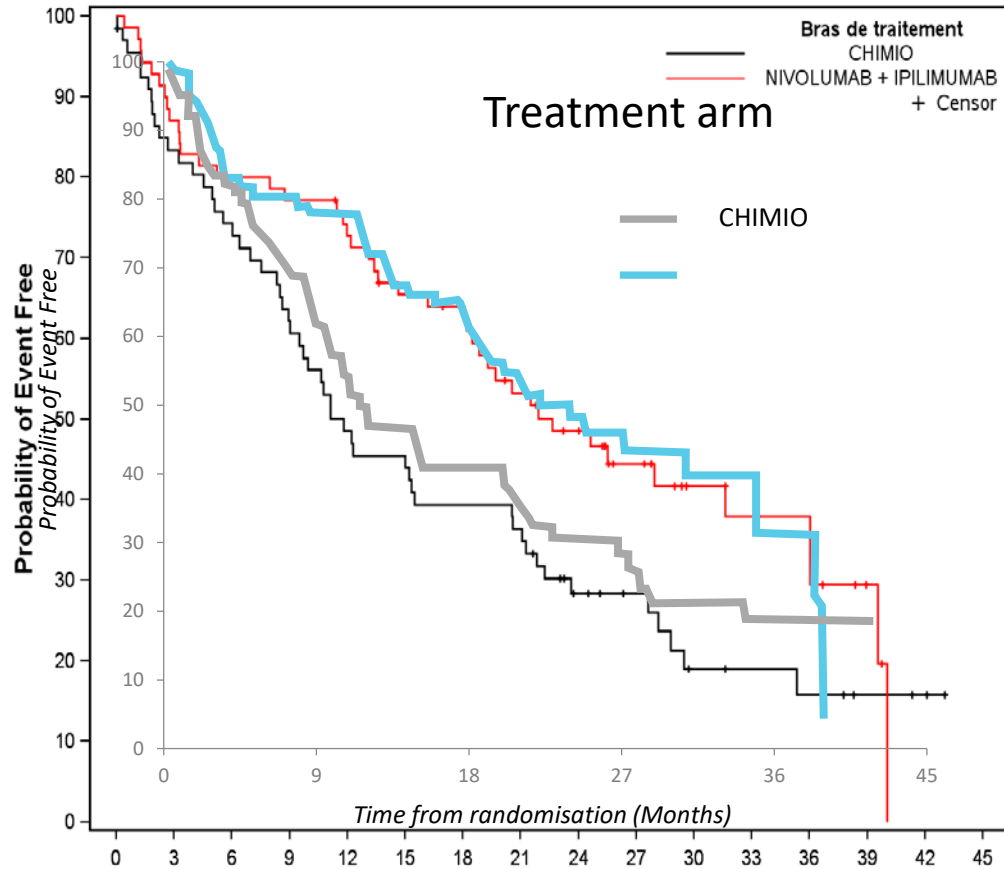


No. at Risk	Time, Months						
	0	6	12	18	24	30	36
Pembrolizumab	666	500	344	216	148	63	9
Chemotherapy	548	382	216	100	56	22	5

Age > 70 ans



Overall Survival elderly patients PS 0-1



	NIVO IPI n = 70	Chemo n = 67
Median OS, mo (95% CI)	22.6 (18.1-36)	11.8 (8.9-20.5)
HR (95% CI)	0.63 (0.42–0.95)	

	Time from randomisation (Months)															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
CHIMIO	67	55	49	41	32	30	26	24	15	12	7	6	5	3	2	0
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	70	61	56	54	50	44	42	34	29	19	12	10	9	3	0	

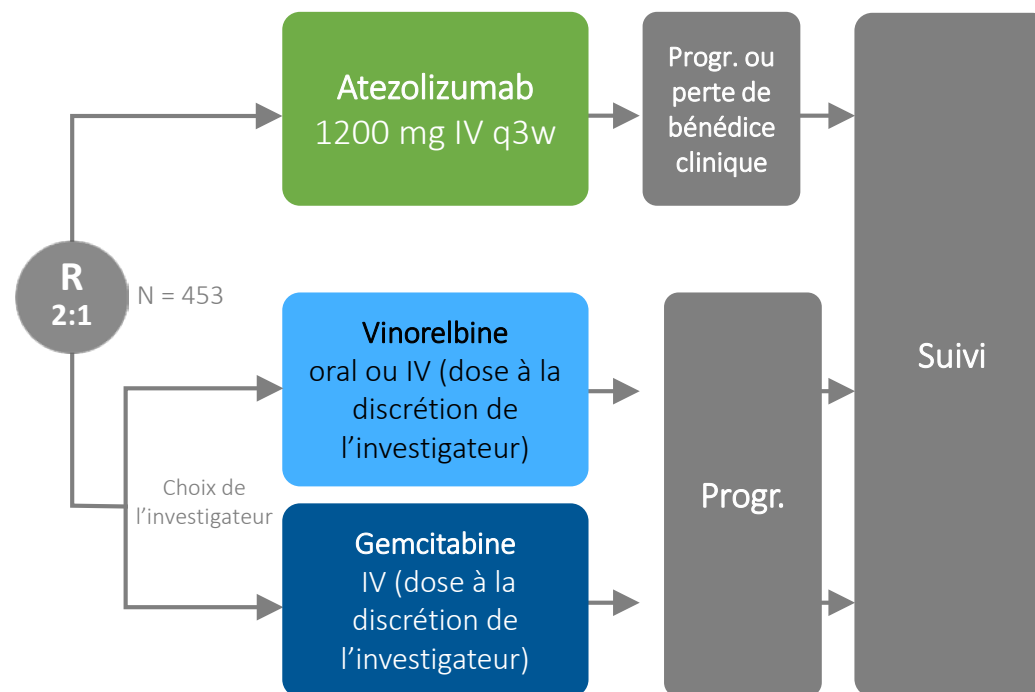
• Étude IPSOS : Design de l'étude

CBNPC avancé naïfs de traitement

- Epidémoïde ou non épidermoïde
- Inéligibilité au platine :
 - ECOG PS2 ou 3
 - ECOG PS 0 or 1 si plus de 70 ans et comorbidités contre-indiquant les platines
- Pas de mutation *EGFR* et *ALK*
- Métastases cérébrales traitées et asymptomatiques possibles

Facteur de stratification:

- Histologie (épidermoïde et non-épidermoïde)
- Expression de PD-L1 (SP142)
- Présence de métastase cérébrale



Critère principal :

- SG

Critères secondaires :

- Taux de SG à 6, 12, 18 et 24 mois
- SSP
- Taux de réponse
- Durée de réponse
- SG et SSP pour les PD-L1 positif

Autres :

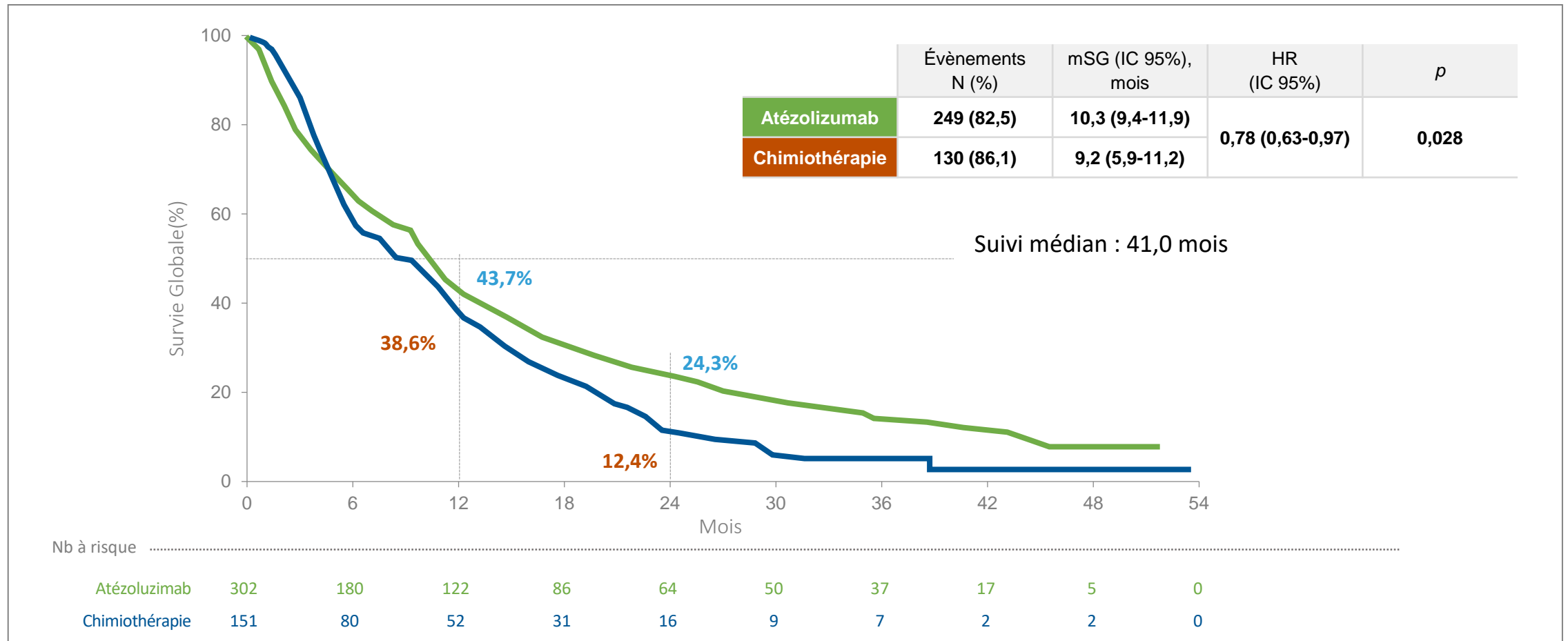
- Etat de santé rapporté par les patients
- Sécurité
- Analyses exploratoires de biomarqueurs

• Caractéristiques des patients

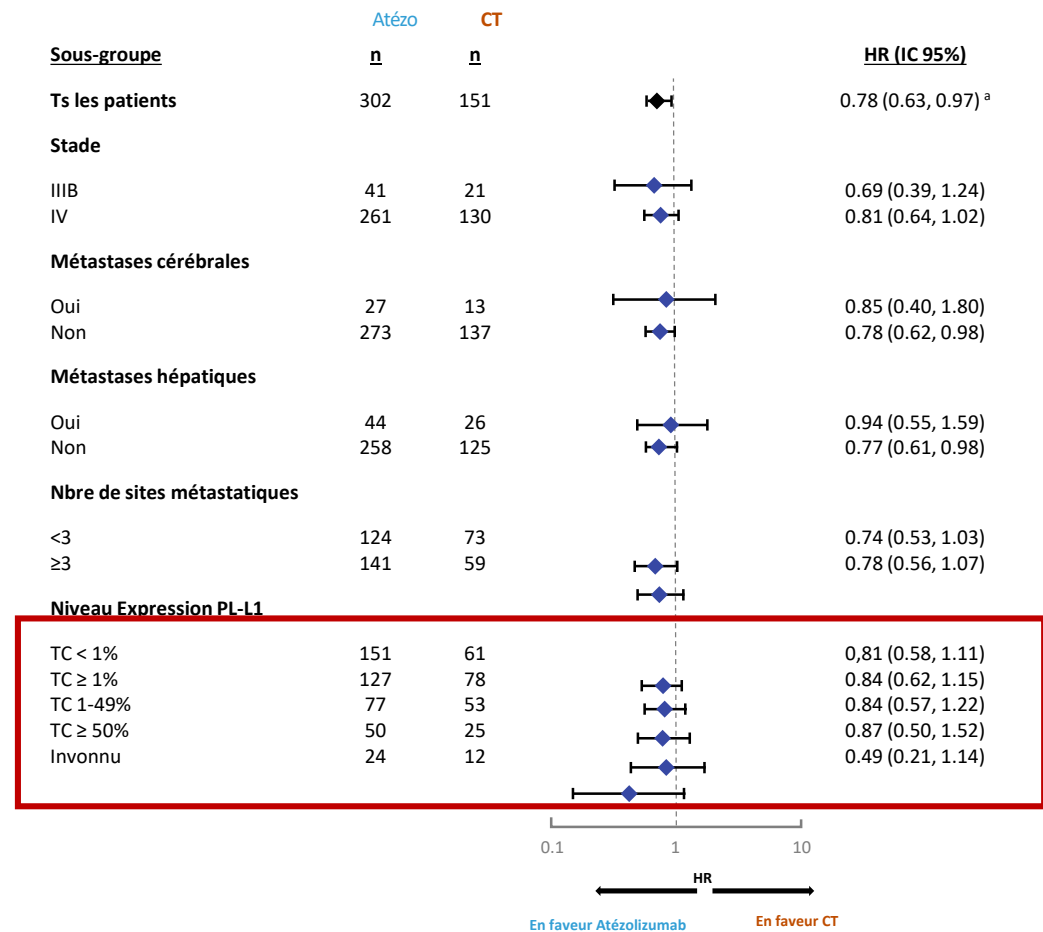
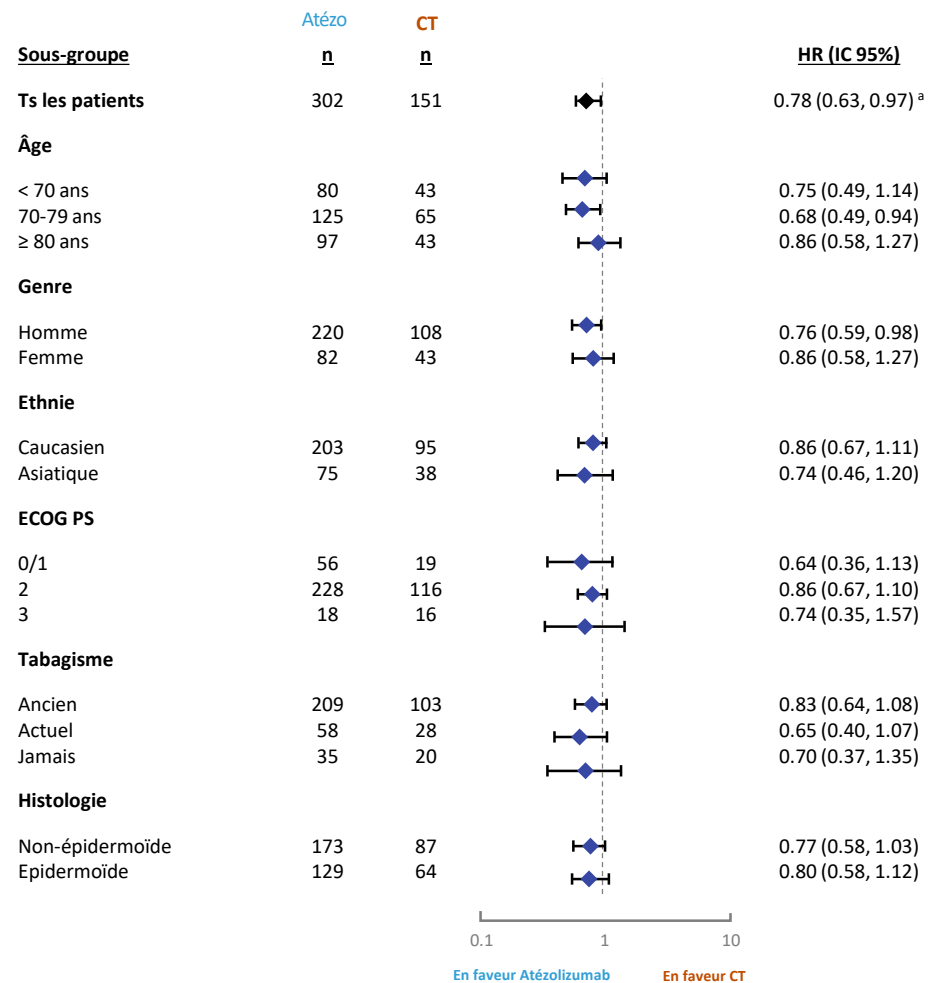
	Atézoluzimab (n = 302)	Chimiothérapie (n = 151)
Âge		
Médian intervalle), ans	75,0 (33 ; 94)	75,0 (37 ; 89)
< 70 ans, n (%)	80 (26,5)	43 (28,5)
70-79 ans, n (%)	125 (41,4)	65 (43,0)
≥ 80 ans, n (%)	97 (32,1)	43 (28,5)
ECOG PS, n (%)		
0/1	56 (18,5)	19 (12,6)
2	228 (75,5)	116 (76,8)
3	18 (6,0)	16 (10,6)
Sexe, male, n (%)		
	220 (72,8)	108 (71,5)
Ethnie, n (%)		
Caucasien	203 (67,2)	95 (62,9)
Asiatique	75 (24,8)	38 (25,2)
Histologie (%)		
Non-Epidermoïde	173 (57,3)	87 (57,6)
Epidermoïde	129 (42,7)	64 (42,4)

	Atézoluzimab (n = 302)	Chimiothérapie (n = 151)
Métastases cérébrales, n (%)		
Oui	27 (8,9)	13 (8,6)
Non	273 (90,4)	137 (90,7)
Manquant	2 (0,7)	1 (0,7)
Tabagisme, n (%)		
Antérieur	209 (69,2)	103 (68,2)
Actuel	58 (19,2)	28 (18,5)
Jamais	35 (11,6)	20 (13,2)
PD-L1 niveau d'expression, n (%)		
TC < 1%	151 (50,0)	61 (40,4)
TC ≥ 1%	127 (42,1)	78 (51,7)
TC 1-49	77 (25,5)	53 (35,1)
TC ≥ 50%	50 (16,6)	25 (16,6)
Inconnu	24 (7,9)	12 (7,9)

- Critère de jugement principal : survie globale



• Critère de jugement principal : survie globale (analyses en sous-groupes)




• Tolérance

	Atézoluzimab (n = 300)	Gemcitabine (n = 63)	Vinorelbine (n = 84)
Durée médiane de traitement, mois (intervalle)	3,5 (0-51)	2,3 (0-13)	1,8 (0-21)
Nombre médian de cycle (intervalle)	6,0 (1-73)	4,0 (1-19)	3,0 (1-31)
	Atézoluzimab (n = 300)	Chimiothérapie (n = 147)	
El tout grade, n (%)	275 (91,7)	143 (97,3)	
El relié au traitement	171 (57,0)	118 (80,3)	
El Grade 3-4, n (%)	136 (45,3)	71 (48,3)	
El relié au traitement Grade 3-4	49 (16,3)	49 (33,3)	
El sévère, n (%)	146 (48,7)	53 (36,1)	
El sévère relié au traitement	35 (11,7)	23 (15,6)	
El Grade 5, n (%)	35 (11,7)	13 (8,8)	
El relié au traitement Grade 5	3 (1,0)	4 (2,7)	
El amenant à un arrêt du traitement, n (%)	39 (13,0)	20 (13,6)	
El amenant à une modification/interruption du traitement, n (%)	96 (32,0)	71 (48,3)	



Age > 70 ans

- PDL 1 > 50% : interet ICI
 - Cht + ICI : A confirmer si Cht a base de platine possible et evaluation gériatrique
 - Double ICI : possible interet en cas de CI doublet de ChT
- 

Durée du Traitement ?

Tableau 2. Résultats à long terme des études d'immunothérapie dans le CBNPC métastatique.

	Histologie	Expression de PDL-1	Suivi médian (mois)	Patients ayant reçu 2 ans de traitement	À l'issue du suivi	
					Patients sans progression de la maladie	Patients ayant reçu 2 ans de traitement, en vie et sans rechute
KEYNOTE-010 2-3L	CBNPC	≥ 1 %	60	79/690 (11,4 %)	18,2 %	38/79 (48 %)
KEYNOTE-024 1L	CBNPC	≥ 50 %	59,9	39/154 (25,3 %)	12,8 %	18/39 (46 %)
KEYNOTE-042 1L	CBNPC	≥ 1 %	61,1	102/636 (16 %)	8 %	41/102 (40 %)
KEYNOTE-189 1L, + chimio	CBNPC non épidermoïde	0-100 %	64,6	56/410 (13,7 %)	17,8 %	28/56 (50 %)
KEYNOTE-407 1L, + chimio	CBNPC épidermoïde	0-100 %	56,9	55/278 (19,7 %)	10,8 %	37/55 (67 %)
CheckMate-227	CBNPC non épidermoïde et épidermoïde	0-100 %	43,1	12 % (PDL1 > 1 %) et 8 % (PDL1 < 1 %)	38 et 10 % à 3 et 5 ans (PDL1 > 1 %) et 34 et 12 % à 3 et 5 ans (PDL1 < 1 %)	32 % (PDL1 > 1 %) et 40 % (PDL1 < 1 %)

- Absence de facteurs cliniques, moléculaires et immunologiques associés à une réponse à long terme de l'immunothérapie
- Rôle du TEP TDM ? , Clearance ADN circulant ?
- étude IFCT DIAL


Dose de traitement et fréquence par ICI

- Aucune toxicité limitante identifiée lors des essais de phase I
 - dans les essais thérapeutiques de phase 3, la dose et la durée du traitement ont été hétérogènes et arbitraires
- Absence d'une relation dose-effet robuste
- Absence de corrélation entre la détermination de la dose à administrer et la réponse immunitaire ou la réponse tumorale

- phase III DIAL (NCT05255302)
- DICIPLE
- MOIO
-

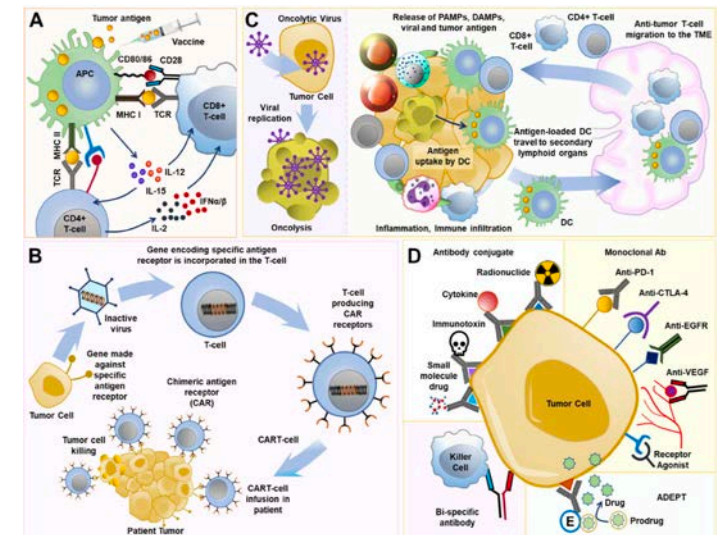
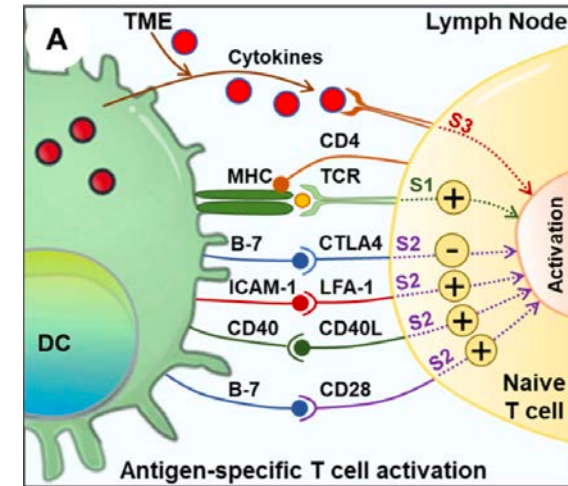
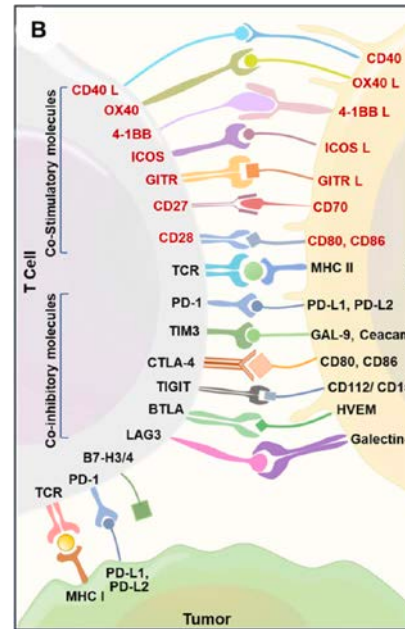


AUTRES FACTEURS CLINIQUES :

- Métastases cérébrales
 - Tabac :
 - Non fumeurs : absence de bénéfice évident de L'ICI + ChT ou ICI :9LA, poseidon, checkmate 227
Mais bénéfice dans l'étude Keynote 189
 - Cinétique tumorale et volume
- 

Avenir

- ▶ Ac bispécifiques (anti PD(L)1, CTLA4, TIGIT, LAG3)
- ▶ Nouvelles combinaisons d'immunothérapie: Anti-LAG3, anti-TIGIT
- ▶ Combinaison de chimio et immunothérapie, et ADC (anti-TRP2)
- ▶ Combinaison d'immunothérapie et thérapies ciblées
- ▶ Tcar cell



Stade métastatique sans mutation oncogénique : peut on faire mieux ?

Qui



Conclusion:

Meilleure personnalisation des patients et de leur maladie : Traitement plus efficient et mieux toléré

- PDL 1 expression, critères cliniques (PS, AGE,..) : marqueurs Imparfais
- Pts PS 0-1 et PDL 1 Négatifs : ChT + ICI X2 possible bénéfique avec tolérance acceptable
- PDL 1 :1-49% ChT + ICI reste la référence
- PDL 1 >50% : ICI référence mais attente de l'éventuel interet ChT + ICI
→ voir selon le niveau de PDL 1 , présentation clinique
- Age > 70 ans avec PS 0-1 : ChT+ ICI possible ? Selon PDL 1
→ Interet de la ICI X2
→ ICI option en cas d'impossibilité doublet à base de platine
- Role des Co-mutations en particulier KRAS + :Sensibilité ICI mais selon co-mutation : ChT + ICI X2 ?
- Des nouvelles molécules ou association
- Etude spécifique +++++de ses sous groupes